

Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich

Direktor: Prof Dr. W. Löffler

Zur Klinik der progressiven hepato-lentikulären Degeneration

(Wilson-Cirrhose)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Hans Meyer

von Hilfikon (Aargau)

Genehmigt auf Antrag von Prof. W. Löffler

Zürich 1954

Buchdruckerei Fluntern

Plattenstrasse 27

Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich

Direktor: Prof Dr. W. Löffler

Zur Klinik der progressiven hepato-lentikulären Degeneration

(Wilson-Cirrhose)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Hans Meyer

von Hilfikon (Aargau)

Genehmigt auf Antrag von Prof. W. Löffler

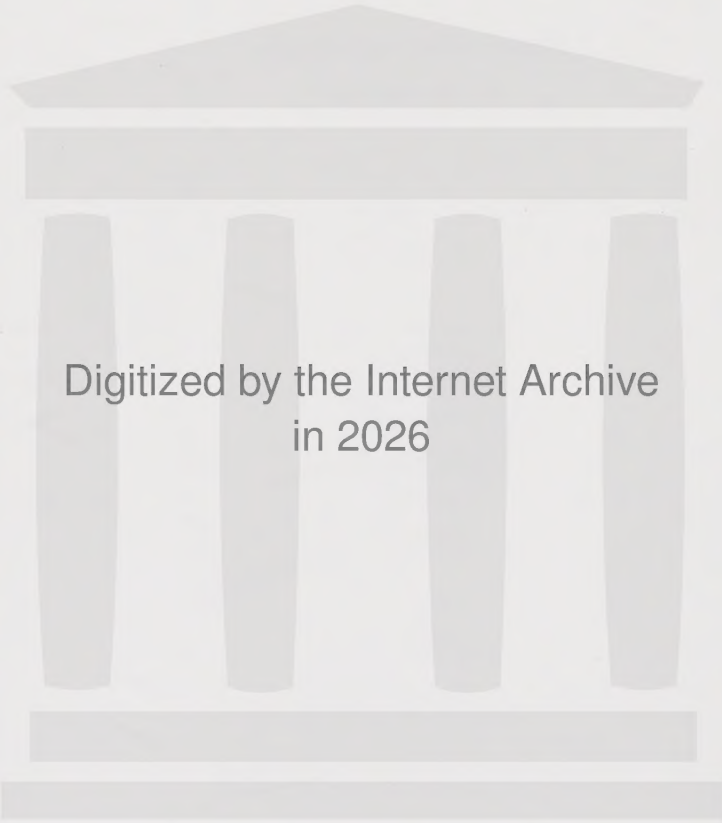
Zürich 1954

Buchdruckerei Fluntern

Plattenstrasse 27



*Meinen lieben Angehörigen
in Dankbarkeit*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSÜBERSICHT

I. Teil

Literaturübersicht und allgemeine Betrachtungen

	Seite
1. Einleitung	7
2. Historisches	7
3. Definition nach Wilson	11
4. Vererbung und familiäre Häufung	11
5. Geschlechtsverteilung	13
6. Der Kupferstoffwechsel	14
A. Allgemeine physiologisch-pathologische Betrachtungen	14
B. Das Kupfer bei der progressiven hepato-lentikulären Degeneration	17
C. Das Caeruloplasmin	21
a) Nachweis	21
b) Gewinnung	22
c) Eigenschaften	22
1. Löslichkeit	22
2. Elektrophoretische Wanderung	22
3. Molekulargewicht	23
4. Kupfergehalt	23
5. Absorptionsspektrum	23
6. Das Caeruloplasmin als Enzym	23
d) Das Caeruloplasmin bei der progressiven hepato-lentikulären Wanderung	24
D. Neuere Anschauungen über Kupfertransport und -bindung bei Wilson-Cirrhose	24
7. Der Aminosäurenstoffwechsel	25
A. Allgemeines	25
B. Aminoacidurie	26
C. Aminoacidurie und progressive hepato-lentikuläre Degeneration	27
D. Genese der Aminoacidurie	28
8. Einteilung der verschiedenen klinischen Erscheinungsformen nach Lüthy, André und Stadler	34
9. Histo-pathologische Diagnostik	35
1. Die Leberbiopsie	35
2. Die Milzpunktion	36
10. Splenomegalie (Banti) und Splenektomie	36
11. Therapeutische Versuche	37
12. Zusammenfassung	40

II. Teil

Eigene Fälle

1. Familienanamnese und -Untersuchung	44
2. Besprechung von Fall I	49
3. Besprechung von Fall II	57
4. Verlauf von Fall II unter BAL-Therapie	62
5. Laboratoriumsbefunde beider Fälle	65
6. Diskussion beider Fälle	69
7. Zusammenfassung	75
8. Literaturangaben	76

Einleitung

Es könnte sinnlos erscheinen, den etwa 200 bis heute veröffentlichten Fällen von progressiver hepato-lentikulärer Degeneration noch 2 weitere beizufügen, wenn nicht die neueren pathologisch-anatomischen, pathophysiologischen und glücklicherweise auch therapeutischen Erkenntnisse in diesem seit bald 100 Jahren beschriebenen Krankheitsgeschehen noch wichtiger Einzelergebnisse bedürften, um eine einheitliche und klare Auffassung über die Pathogenese dieses Syndroms zu erreichen.

In diesem Sinne haben wir im folgenden versucht, im Anschluss an eine allgemeine Uebersicht über den jetzigen Stand der Forschung einen kleinen Beitrag zu bringen.

Historisches

Die klinische Beschreibung des Krankheitsbildes verdanken wir dem Psychiater *Westphal* (1883), dem Internisten *Strümpell* (1898) und dem Neurologen *Wilson* (1912). *Wilson* selbst gibt aber bereits *Frerichs* (1858) das Verdienst der klinischen Erstbeschreibung; er weist ferner auf den klinischen Scharfsinn *Gowers* (1888) hin, der 2 erkrankte Geschwister beschrieb. Jene Darstellung erhält besonderen Wert durch eine noch vor der Ära der Momentaufnahme vom ersten Falle angefertigte Photographie, auf der die Zitterbewegungen deutlich zur Darstellung gelangen.

In pathologisch-anatomischer Hinsicht haben schon *Homén* (1890) und *Anton* (1908) ausdrücklich auf die vorliegende Lebercirrhose hingewiesen. Während *Ormerod* (1890) die Bevorzugung des Putamen-Gebietes feststellte, *Kayser* (1902) und *Fleischer* (1912) auf den Cornealring aufmerksam machten, konnte *Alzheimer* (1912) die Riesenglia in den befallenen Hirnregionen aufzeigen. *Wilson* (1912) stützte sich dann bei seiner ausführlichen Beschreibung auf eigene autopsisch genau untersuchte Fälle.

Als bis heute klinisch am längsten beobachteter und neuro-histologisch am eingehendsten erforschter Fall gilt wohl mit Recht der Fall *Utz*, von *Lüthy* (1931).

Anhand einer synoptischen Darstellung kann im folgenden die Entwicklungsgeschichte der noch heute problemvollen *Wilson-Cirrhose* ersehen werden.

∞	Jahr	Autor	Benennung	Beitrag zum Krankheitsbild	Literatur
	1858	Frerichs		Erste klinische Beschreibung eines 10j. Knaben mit neurologischen Symptomen und Leberveränderungen (Sektion)	Klinik d. Leberkrankheiten, 1858
	1883	Westphal	Pseudosklerose	Klinische Beschreibung einer vermeintlichen MS, ohne entsprechenden anatom. Befund	Ueber eine dem Bild der cerebrospinalen Degeneration ähnliche Erkrankung des ZNS ohne anat. Befund Arch. f. Psychiatr., 14, 87 (1883)
	1888	Gowers	Tetanoide Chorea	Beschreibung von 2 Geschwistern. Klinisch: typische neurologische Symptome. Anatomisch: Lebercirrhose. ZNS: angeblich normal	Hdbch. der Nervenkrankheiten, 2, 656 (1886). Mit Abbildung
	1890	Ormerod		10j. Knabe. Typische klin. Symptome. Anatomisch: Lebercirrhose und Erweichung des Putamens	St. Barthol. Hosp. Report, 26, 57 (1890)
	1890	Homén		3 Fälle einer 11-köpfigen Familie. Findet Höhlungen im Linsenkern und Lebercirrhose. Gefässveränderungen	Eine eigentümliche Familienkrankheit unter der Form einer progressiven Dementia mit besond. anatomischem Befund Neurol. Zbl., 9, 514 (1890)
	1898	Strümpell		Klinische Beschreibung	Ueber die Westphal'sche Pseudosklerose und über diffuse Hirnsklerose, insbesondere bei Kindern Dtsch. Ztschr. Nervenheilk., 12, 115 (1898)
	1902	Kayser		Cornealring, Pigmenteinlagerung	Klin. Mts. schr. f. Augenheilk., 40, 2 (1902)

1912	Fleischer	Pigmentring am Cornealrand	Ueber eine eigenartige, bisher unbekannte Krankheit (mit Tremor, psych. Störungen, bräunlicher Pigmentierung der Hornhautperipherie, Lebereirrhose) Dtsch. Zschr. Nervenheilk., 44, 179 (1912)
1912	Wilson	Progressive lenticular degeneration	Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver Brain, 34, 295 (1912)
1912	Alzheimer	Klinische, path.-anatomische und histologische Beschreibung. Familiär, aber nicht vererbbar	
1913	Rumpel	Alzheimer'sche Riesenglia in Stammganglien	Zschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 8, 183 (1912) (Fall Hoesslin)
1914	Rostroem	Pigment = Silber und Kupfer Leberveränderung = Dysplasie	Zschr. für Nervenheilk. 49, 54 (1913)
1920	Spielmeier	Hepatogene Hirnschädigung?	Fortschr. Med., 32, 205 (1914)
1921	Hall	Identität der Westphal-Strümpell'schen Pseudosklerose und der progressiven lenticulären Degeneration Wilson	Die histolog. Zusammengehörigkeit der Wilson'schen Krankheit und der Pseudosklerose Z. Neurol. 56, 312 (1920)
1925	Siemerling-Oloff	Identität der Pseudosklerose und der Wilson-Cirrhose	La dégénération hépato-lenticulaire Paris, Masson & Co. 1921
1930	Kehrer	Kupfer im Kayser-Fleischer-Ring nachgewiesen	Klin. Wschr. 1922, 1087
1930	Haurowitz	Rezessive Vererbung	Z. Neur. 129, 488 (1930)
1930	Vogt	Kupferhaushaltstörung	Wilson'sche Krankheit Hoppe-Seylers Z., 190, 72 (1930)
1930		Spaltlampenuntersuchung Silberpigment	Spaltlampenatlas (1930), Berlin Julius Springer-Verlag

Jahr	Autor	Benennung	Beitrag zum Krankheitsbild	Literatur
1931	Lüthy		Zusammenstellung von 120 Fällen.	Über die hepato-lentikuläre Degeneration (Wilson-Westphal-Strümpell)
1934	Gerlach		43 Jahre beobachteter Fall Uiz. Rezessive Vererbung. Metallstoffwechselsstörung. 3-Stadien-Einteilung	Habilitationsschrift, Verl. F. C. Vogel, Berlin (1931)
1939	Stadler			Klin. Wschr., 13, 48 (1934)
1945	Glazebrooke		Kupferbestimmungen im Gehirn	Die Erkrankungen der Westphal-Wilson'schen Pseudosklerose auf Grund anatomischer, klinischer und erblologischer Untersuchungen
1947	Holmberg, Laurell		Glykogenkerne in Leber	W.schr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 164, 583 (1939)
1948	Uzman und Denny-Brown		Kupferrauscheidung im Urin	Edinburgh Med. J., 52, 83 (1945)
			Kupferhaltiges Enzym «Caeruloplasmin»	Acta chem. Scand., 1, 944 (1947)
			Aminoacidurie	Aminoaciduria in hepato-lenticular Degeneration (Wilson's disease) Am. J. of Med. Science, 599, June (1948)
1948	Mandelbrote et al.		BAL-Therapie	Studies on Copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system Brain, 71, 212 (1948)

Definition

Wilson (1914) betrachtet die progressive lenticuläre Degeneration als erstes definitiv festgestelltes einheitliches Krankheitsbild, dessen höchst auffallende Charakteristik eine spezifische Verbindung zwischen der Krankheit eines der Eingeweide und derjenigen eines besonderen Teiles der grauen Substanz des Zentralnervensystems, nämlich des Linsenkernes, sei. Definierend umschreibt er sein nach ihm benanntes Krankheitsbild: «(Die progressive lenticuläre Degeneration kann folgendermassen definiert werden): Eine Krankheit, die bei jungen Menschen, oft derselben Familie, auftritt, die aber weder angeboren noch erblich ist; sie ist wesentlich und hauptsächlich eine Krankheit des extrapyramidalen motorischen Systems und wird durch unwillkürliche Bewegung charakterisiert, die fast immer von der Natur eines rhythmischen Tremors sind; ferner bestehen Dysarthrie, Dysphagie, Muskelschwäche und Kontrakturen mit progressiver Abzehrung; hiermit sind verbunden: hochgradige Gemütsbewegung und gewisse Symptome geistiger Natur. Die Krankheit ist progressiv und nach einer längeren oder kürzeren Periode tödlich. Pathologische Charakteristika: Degeneration des lenticularen Kerns und Lebercirrhose wird jedesmal dabei konstatiert, letztere macht jedoch bei Lebzeiten des Pat. keine Symptome.»

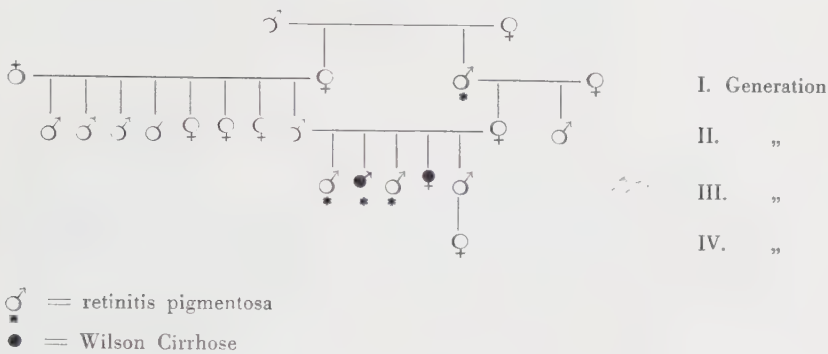
Nie neueren Forschungen über den rezessiven Vererbungsgang der progressiven hepato-lenticulären Degeneration(h. l. Deg.) (*Kehrer, Lüthy, Bearn*), der Nachweis eines gestörten Kupferstoffwechsels (*Haurowitz, Lüthy, Glazebrook, Cooper* et al.) und des Fehlens oder der Inaktivierung des kupferhaltigen blauen Proteins Caeruloplasmin (*Holmberg, Scheinberg, Cumings*), sowie die Untersuchungen über die Genese der begleitenden Aminoacidurie (*Uzman* und *Denny-Brown*), und endlich die neuen therapeutischen Versuche der Regulierung der Metallstoffwechselstörung (*Mandelbrote, Zimdahl*) stellen das Krankheitsbild in ein neues Licht, ohne dass man aber trotz der Fülle interessantester Ergebnisse bereits zu einer klareren Definition gelangt wäre.

Vererbung und familiäre Häufung

Hall hoffte die Auffassung *Wilson's*, dass die h.l. Deg. sehr oft familiär gehäuft, nicht aber angeboren oder vererbbar sei, durch 7 eigene Fälle widerlegt und den Beweis des rezessiven Erbganges erbracht zu haben. Seiner Meinung nach wären für das Manifestwerden des Leidens 2 Gene verantwortlich. Spätere Autoren bezweifelten *Halls* Beweisführung, da keine Blutsverwandtschaft der betreffenden Eltern vorlag.

De Lisi zeigte an folgendem, von uns graphisch dargestellten Fall die Möglichkeit der Vererbung sowohl über weibliche wie über männliche Individuen:

Bei einem Fall von Bearn stellt sich dieses Zusammentreffen folgendermassen dar:



Neben dieser bereits von *Kehrer*, *Lüthy* und *Steinmann* unterstrichenen «heteronymen Vererbung oder Familiarität» und der «Fülle körperlicher, geistiger und seelischer Degenerationserscheinungen» macht *Stadler* bei einer Wilson-Familie auf die «ungeheure Belastung an Erkrankungen des Magen-Darmkanals und der Gallenwege» aufmerksam, wovon 9 von 10 lebenden Geschwistern der Mutter der Patienten befallen waren. *Stadler's* Fälle zeigen überdies in der näheren Verwandtschaft recht häufig eine Belastung mit Psychosen und organischen Nervenkrankheiten, die klinisch nur ausserordentlich schwer einzureihen waren. Er möchte diese psychotischen Bilder «in enge, auch ursächliche Beziehungen zu den in diesen Familien offensichtlich gehäuft vorhandenen und auf entsprechender Anlage beruhenden Stoffwechselstörungen» bringen.

Im Lichte der neueren Forschungen haben *Hood* und *Fagerberg* eine Familie mit 11 Kindern untersucht, wovon 3 an typischer Wilson-Cirrhose zwischen 10 und 12 Jahren und 1 an Lebercirrhose mit 9 Jahren gestorben sind, 1 Tochter war leberkrank und 2 weitere Kinder zeigten biochemische Blutveränderungen im Sinne einer Leberfunktionsstörung, ohne neurologische Symptome, aber mit Hyperaminoacidurie. Andere Familienmitglieder zeigten erhöhten Citronensäuregehalt im Blut, dessen Bedeutung noch unklar ist.

Trotz des rezessiv vererbaren Charakters dieses Leidens können wir mit *Stadler* nicht einig gehen, der 1939 in Deutschland noch schrieb, dass es sich empfehlen würde, «eine Ausdehnung der Vorschriften des Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses auch auf die Erkrankung der Westphal-Wilson'schen Pseudosklerose in Erwägung zu ziehen».

Geschlechtsverteilung und Alter

Die 120 von *Lüthy* 1931 untersuchten und zusammengestellten Fälle verteilen sich auf Geschlecht und Altersstufen wie folgt:

	♂	♀	?
unter 10 Jahren	9	3	
10—20 Jahre	21	19	1
20—30 «	28	13	
30—40 «	13	3	
40—50 «	3	2	
50—60 «		1	
60—70 «		2	
Total	65	43	

Von 11 Fällen war das Alter unbekannt, von 9 Fällen konnte das Geschlecht aus der Literatur nicht eruiert werden.

Von den 18 Fällen Stadlers sind 12 männliche und 6 weibliche Patienten. Dabei sind vorwiegend jüngere Individuen zwischen 15 und 25 Jahren betroffen. In Bearn's untersuchten Fällen finden sich 17 männliche und 9 weibliche Patienten.

Der Kupferstoffwechsel

A. ALLGEMEINE PHYSIOLOGISCH-PATHOLOGISCHE BETRACHTUNGEN

Die therapeutische Verwendung des Kupfers im Altertum als Aetzmittel in der Wundbehandlung, als Brech- und Abführmittel sowie als Wurmmittel, gegen Pneumonie und Empyem, als schleimtreibendes Mittel, zeigt, dass diesem Schwermetall schon seit Jahrtausenden eine wichtige funktionelle Aufgabe im Organismus zugeschrieben wurde. Später führte Paracelsus das Kupfer in die Behandlung von Geisteskrankheiten und gegen «die Beraubung der Vernunft» ein.

In neuerer Zeit haben sich vorwiegend *Heilmeyer* und Mitarbeiter mit der Physiologie des Kupfers eingehend beschäftigt. Die Wechselbeziehungen zwischen Kupfer und Fermenten, wie sie von *Baumgarten* und *Luger* in der Hemmung der Diastase, von *Parfentjew*, *Devrient* und *Sokoloff* in der Hemmung der Pankreaslipase nachgewiesen wurden und in der Behandlung von bestimmten Diabetesformen mit Kupfer durch *Schnetz* praktischen Ausdruck fanden, beweisen die Wichtigkeit dieses Metalls für den Organismus. Ebenso bekannt ist die biokatalytische Wirkung des Kupfers bei der Zellbildung, bei der Melaninentstehung oder bei der Oxydation von Fettsäuren (*Battie et al.*). In Kulturmedien steigt der Cytochromgehalt im Beisein von Kupfer an (*Elvehjem*). Wie weit die bakterizide Wirkung des Kupfers geht, ist nicht eindeutig. Der Mechanismus soll beispielsweise über eine Hemmung des kohlehydratspaltenden Fermentes der Diphtheriebazillen gehen. Wichtiger erscheint dagegen die Möglichkeit einer komplexen Metall-Toxinbindung bei Infekten; dabei wird nur das kreisende, nicht das schon an die Zelle verankerte Toxin beeinflusst (*Hettche*).

Bei gewissen niederorganisierten Tieren wie Crustaceen und Mollusken, tritt das Kupfer an Stelle von Eisen ins Haemoglobin-Molekül zur Bildung des Haemocyanins.

Der tägliche Bedarf des menschlichen Organismus an Kupfer ist unterschiedlich, im Wachstumsalter sicher höher. Kupferbilanzversuche von *Scouler* an 3—6-jährigen Knaben ergaben eine tägliche Kupferretention von 53—85 Gamma pro kg Körpergewicht. Der Kupferbedarf beträgt ungefähr $\frac{1}{10}$ des täglichen Eisenbedarfes.

Organe	Durchschnitts- Organ- gewicht in gr bei		Gamma Kupfer pro gr feuchtes Gewebe bei		Durchschnittsgehalt an Kupfer pro gr feuchtes Gewebe (in Gamma) bei		Organ-Kupfergehalt in mgr bei	
	Erwachsenen	Neugeborenen	Erwachsenen	Neugeborenen	Erwachsenen	Neugeborenen	Erwachsenen	Neugeborenen
Leber	1800	140	3—13	15—250	7.5	67.9	13.5	9.51
Milz	160	10	0.1—10		1.78	3.8	0.23	0.04
Nieren	300	23			2.98		0.89	
Gehirn	1400	380	1— 6		3.0		4.2	
Lungen	900	54			2.5	3.7	2.25	0.2
Herz	300	23	1— 6		3.0		0.9	
Muskulatur	28.000	770	1— 6		3.0		84.0	
Skelett	11.500	420	1— 6		3.0		34.5	
Auge	27	7.5	0.4—16.6	0.22—27.7				
Pankreas	98	3.5	1— 6		3.0		0.29	

Tabelle 1 :
Organkupfergehalt beim Erwachsenen und Neugeborenen (nach Gerlach)

Im menschlichen Organismus steht die Leber als Hauptdepot an erster Stelle. Ihr Kupfergehalt ist am Lebensanfang sehr hoch, nimmt dann in den ersten Lebensjahren progressiv ab, je weiter das Zellwachstum im Organismus sich verlangsamt. Das einer starken und dauernden Zellproliferation ausgesetzte Blut dagegen ist stets auf Kupferzufuhr angewiesen.

Der Kupfergehalt einzelner Körperorgane oder -gewebe wurde mehrfach bestimmt (*Ascanazy, Aschoff, Policard*). Eine Uebersicht über die Untersuchungsergebnisse von *Gerlach* gibt Tab. 1.

Heilmeyer, der nach der Methode von *Callan* und *Henderson* bei je 30 männlichen und weiblichen Normalpersonen den Kupfergehalt des Blutserums bestimmte, erhielt folgende Werte:

Männer: Mittel: 106.2 Gamma‰ Schwankungsbreite: 80—138 Gamma‰

Frauen: Mittel: 106.9 Gamma‰ Schwankungsbreite: 72—134 Gamma‰

Ähnliche Werte erhielten auch *Warburg, Sarata, Krebs, Schmidt, Schönheimer* und *Oshima*, zum Teil mit andern Bestimmungsmethoden.

Der Gesamtbestand des Organismus an Kupfer beträgt ungefähr 150 mg. Eine Geschlechtsverschiedenheit besteht nicht, da bei der Frau kein menstrueller Kupferverlust eintritt. Bei Verlust von 100 ml Blut gehen 50.000 Gamma Eisen und nur 100 Gamma Kupfer verloren.

Die *Kupferkonzentration* des Serums entspricht derjenigen des Gesamtblutes. Hypocupraemie soll bei Erwachsenen nach *Heilmeyer* nicht vorkommen. Sehr hohe Serumkupferwerte finden sich während der Gravidität und parallel dazu hohe Caeruloplasminwerte, was zur bläulichen Farbe des Gravidenserums führen kann.

Das Kupfer liegt im Organismus meist als 2-wertiges Cuprisalz vor; nur mit Sulfhydrylgruppen gepaart erscheint es auch in der Cuproform (*Pirie*). Bei Vorhandensein von Glutathion in den Erythrocyten ist also letztere Form möglich, während sie im Serum fehlt.

Nach *Heilmeyer*, der sich auf die Arbeiten von *Eisler, Rosdahl* und *Theorell* stützte, soll das Kupfer an die Albuminfraktion des Serums gebunden sein. Diese Auffassung würde jedoch nicht erklären, wie es bei Infekten unter Zunahme der Globuline und Abnahme der Albumine zu gleichzeitigem Kupferanstieg kommen könnte. Neuere Forschungen klären diese Frage auf, wie wir später sehen werden.

Lahey, Gubler, Chase, Cartwright und *Wintrobe* haben in eingehenden Untersuchungen über den Kupferstoffwechsel an kupferarm ernährten Schweinen folgende Beobachtungen machen können:

1. ungenügende Resorption des Eisens aus dem Magen-Darmtrakt;
2. unvollkommene Mobilisierung des Eisens aus den Geweben;
3. Unfähigkeit, das parenteral verabreichte Eisen für die Haemoglobinsynthese zu verwerten, auch wenn das Eisen im Knochenmark in genügender Menge vorhanden ist.

Die Untersuchungen über die *Eisenspeicherung* in der Leber von kupferfrei ernährten Tieren nach intravenöser Verabreichung von Radio-Eisen lassen vermuten, dass das Eisen mehr in Form von Haemosiderin als von Ferritin gespeichert wird.

Die Beobachtung ferner, dass in kupferfrei ernährten Tieren das Eisen in den Speicherorganen nur gering oder gar nicht abnimmt, der Haupteisenverlust dagegen auf Kosten des erythropoetischen Systems geht, spricht dafür, dass die Wanderung des Eisens aus den Geweben ins Plasma vermindert ist. Wird dagegen Kupfer peroral gegeben, so steigt das Serum-Eisen rasch an, auch wenn sich im Gastrointestinaltrakt kein Eisen befindet. Die Mobilisierung muss deshalb aus dem Gewebe erfolgen. Anschliessend steigt dann auch das Haemoglobin über längere Zeit an. Offenbar ist also Kupfer überall dort vorhanden, wo Eisen verschoben wird: in der Schleimhautzelle, in der Leber und im Knochenmark.

Nach *Lahey* sind bei kupferfrei ernährten Tieren die Gesamt-Koproporphyrin-ausscheidung im Urin und die Katalaseaktivität der Erythrocyten leicht erhöht.

Heilmeyer konnte in seinen Untersuchungen über das gegensätzliche Verhalten von Eisen und Kupfer zeigen, dass beim Infekt ein Absinken des Serumeisens durch Abwandern des Eisens ins RES zur zellulären Abwehr und ein Anstieg des Serumkupfers bis auf doppelte Werte festzustellen sind. Bei Gastritis und Ulcus, Lymphogranulom, Leukaemien und allergischen Agranulocytosen werden ebenfalls hohe, bei multipler Sklerose, postencephalitischen Parkinsonismus und bei Amyloidablagerung normale bis niedrige Kupferwerte gefunden. Beim Hepatitis-Ikterus geht die Serumkupfererhöhung dem Bilirubinspiegel ungefähr parallel, wie es für Eisen ebenfalls zutrifft (*Hemmeler, Büchmann*). Da aber das Eisen nicht, oder nur in geringen Mengen, durch die Leber ausgeschieden wird, ändert sich der Eisengehalt der Galle nur wenig, während für das Kupfer die Galle das Hauptausscheidungssekret ist.

Kupfervergiftungen manifestieren sich meist unter Magen-Darmsymptomen wie Erbrechen, Magenschmerzen, blutigen Durchfällen, und sind bedingt durch Aufnahme grosser Kupfermengen in grünen Gemüsekonserven in Form von Grünspan, oder in Mus, das in Kupferkesseln zubereitet wurde (*Kröner*). — Per inhalationem können Kupfervergiftungen mit Kupferbrühen zur Schädlingsbekämpfung, oder beim Arbeiten mit Kupferhydroxyd in Ammoniak mit Druckluftinjektoren vorkommen (*Zanger*).

Kupfer wird in der englischen Literatur unter die «acute phase reactants» gezählt, wie Alpha-Globuline, Hexosamine, Mucoproteine und Polysaccharide, die in der akuten Entzündungsphase ebenfalls ihren Serumspiegel erhöhen (*Kelley*).

Therapeutisch wirkt Kupfer reticulo-aktivierend, 5 ml CuSO_4 entsprechend 1 mg Cu/ml erhöhen den Serumspiegel auf das Doppelte.

ACTH und Cortison beeinflussen bei der Entzündung den Serum-Kupfergehalt nicht. Terpentin, *Staphylococcus aureus*-Injektionen, Typhusvaccine, Milchinjektionen können zu Hypercupraemie führen, die bis zu 18 Tagen anhält (*Gubler et al.*).

B. DAS KUPFER BEI DER PROGRESSIVEN HEPATO-LENTIKULÄREN DEGENERATION

Bei einer grösseren Reihenuntersuchung von Geisteskranken, wie Schizophrenen, Manisch-Depressive und Epileptiker, konnte *Heilmeyer* durchwegs eine Erhöhung des Kupferserums feststellen.

Während bereits *Bodansky* und *Wuth* den Kupfergehalt des Normalhirns bestimmten, und andere Autoren später über Kupferbestimmungen in der Leber berichteten, untersuchten erstmals *Rumpel* und *Haurowitz* Wilson-Fälle auf ihren Kupfergehalt in einzelnen Organen. *Haurowitz* fand in der Leber 5,9 resp. 4,8 mg pro 100 g Trockengewicht. Das Eisen betrug 53 mg pro 100 g Trockengewicht. In den Basalganglien fand er 2,8 mg, resp. 3,1 mg Kupfer, und 8,0 resp. 10,5 mg Eisen pro 100 g Trockengewicht bei den 2 untersuchten Fällen.

Kupfer										Silber			Eisen	
	Normal	Haemo- chromat	Cirrhose Laennec	Rumpel	Utzinger (Lüthy)	Hauro- witz I	Hauro- witz II	Ru.	Utz.	Ha. I	Ha. II	No.	Ha. I	Ha. II
Leber	7,4	22,5	44,4	49,0	290,0	59,0	48,0	22	12	0	0	—	530	—
Milz	—	—	—	—	14,0	—	5,2	—	25	—	—	—	—	—
Niere	—	—	—	—	17,0	—	—	135	100	0	0	—	—	—
Lymph.-kn.	—	—	—	—	—	—	8,8	—	—	—	—	—	—	—
Gehirn	—	—	—	—	39,0	28,0	31,0	—	Sp.	—	—	95	80	—

Tabelle 2 :

Ergebnisse der chemischen Metallanalysen der Organe in den Fällen Rumpel, Utz. (Lüthy), Haurowitz I und II verglichen mit Durchschnittswerten aus Normalfällen. Haemochromatose, Pigmentcirrhose, und Laennec'scher Cirrhose nach Schönheimer und Herkel. Metallmengen in mgr pro 1000 gr feuchtes Gewebe. (nach Lüthy)

Lüthy liess bei seinem Fall Utz. ebenfalls Metallanalysen der Organe durchführen. Vergleichende Untersuchungen von Kupfer, Silber und Eisen bei verschiedenen Wilson-Fällen, sowie bei Haemochromatose ergaben die in Tab. 2 angeführten Zahlenwerte.

Im Gehirn des Falles Utz. fanden sich 39,2 mg Cu/1000 g Gehirn, während in einem Vergleichsfall mit Arteriosclerosis cerebri nur 3,6 mg Cu/1000 g Gehirn gefunden wurden.

Lüthy kommt auf Grund seiner Untersuchungen und der bis 1931 erhaltenen Erkenntnisse über die Stoffwechselstörungen bei der Wilson-Cirrhose zur Auffassung, dass «eine Verursachung der Wilson-Cirrhose durch Kupfer bei der Familiarität der Krankheit, der Möglichkeit des frühen Vorkommens und des akuten Verlaufes und des von der Haemochromatose gänzlich abweichenden histologischen Bildes sehr unwahrscheinlich sei; und die alte Ansicht Rumpels, dass der leberkranke Organismus das Kupfer nicht zur Ausscheidung zu bringen vermöge, sei bis anhin unerschüttelt geblieben». Weiter sagt er: «Jedoch ist auch die Hypothese von der Erzeugung der Gehirnveränderungen durch das Kupfer nicht gerade beweiskräftig. Weshalb kommen dann keine ähnlichen Gehirnveränderungen bei den Haemochromatosen oder den Laennec'schen Cirrhosen regelmässig vor? Weshalb kein Parallelgehen der Verlaufsformen mit dem Kupfergehalt? Immerhin scheint uns, dass am Metallstoffwechsel die künftige Beforschung der Pseudosklerose mit Erfolg einsetzen könnte».

Es ist das Verdienst *Glazebrooke's* neuerdings auf den gestörten Kupferhaushalt bei der Wilson-Cirrhose hingewiesen und die vermehrte Kupferausscheidung im Urin aufgezeigt zu haben. Auf diese Beobachtungen basierten dann *Mandelbrote* et al. die neue spezifische Therapie.

Cumings hat ebenfalls genaue Kupferbestimmungen in den einzelnen Hirngebieten durchgeführt und vergleichsweise Normalfälle, Lebercirrhose- und Icterusfälle den Befunden bei Wilson-Cirrhose gegenübergestellt. Bei Icterus und Cirrhose findet er keine signifikante Anreicherung von Kupfer, bei Wilson-Cirrhose dagegen deutliche Kupfervermehrung. Tab. 3 zeigt die Befunde, verglichen mit den aus 27 Normalfällen erhaltenen Werten.

Es geht daraus hervor, dass insbesondere Globus pallidus und Putamen befallen sind. *Gerlach* und *Fleischer* fanden zudem bei der Untersuchung der Hornhaut mit typischem Ring einen Kupfergehalt von 70 Gamma/1 g Feuchtwicht, 54 Gamma in der Linse und 45 Gamma im hinteren Bulbusabschnitt, während im Normalauge von *Trachsler* 0.1–1.6 Gamma/1 g Feuchtschubstanz gefunden wurden. Bei Berufen der Kupfermetallbranche kann dieser Wert bis aufs 10-fache erhöht sein.

Kupferbilanzuntersuchungen bei Wilson-Cirrhosen wurden von *Zimdahl*, *Hyman* und *Cook* durchgeführt. Bei 3 Wilson-Fällen errechneten sie folgende Serumkupferwerte: 61.6 Gamma⁰ %, 136.4 Gamma⁰ % und 77.4 Gamma⁰ %, also eher niedrige Werte. Die entsprechenden Urinkupfer-

Organgewebe	Normal		Cirrhose		Icterus (Occlus)		Wilson - Cirrhose					
	Kupfer	Eisen	Kupfer	Kupfer	Kupfer	Kupfer	Kupfer		Eisen			
							Fall 1	2	3	1	2	3
Weisse Hirnrinde (1.1.-8.2.)	3.3	33.3		3.7	2.9		10.9	14.7	12.9	32.3	62.0	43.7
Graue Hirnrinde (2.4.-9.9.)	6.2	38.8		9.3	4.6		4.6	27.6	46.5	70.5	108.0	103.9
Caudatum	7.06	56.2		6.1	4.2		10.1	31.8	13.8	134.6	109.0	107.3
Thalamus	7.75	41.4		10.1	3.3		31.9	20.7	31.9	67.1	156.0	100.2
Putamen	9.3	70.3		—	—		—	60.5	69.3	—	99.3	75.0
Globus pallidus	14.9	112.9		8.8	9.8		8.4	23.0	39.9	126.1	131.3	113.6
Leber	10.45	103.0		20.3	7.3		156.4	55.0	39.4	71.6	70.7	69.5

T a b e l l e 3 :

Kupfer- und Eisengehalt in verschiedenen Hirngebieten und Leber bei Normal-
 personen, Laennec'scher Cirrhose, Verschlussikterus und Wilson-Cirrhose.
 In mgr/100 gr Trockengewebe (nach Cumings)

mengen pro 24 Stunden betrugen: 197.8 Gamma, 378 Gamma und 556 Gamma. Nach *Matthews* betragen die Normalkupferwerte pro 24 Stunden im Urin 10—68 Gamma, nach *Porter* um 14 Gamma. Auch die Wilson-Fälle dieser beiden Autoren schieden Mengen zwischen 207 und 864 Gamma Kupfer in 24 Stunden aus. In 9 Fällen von Wilson-Cirrhose fanden *Bearn* und *Kunkel* Urinkupferausscheidungen zwischen 450—1790 Gamma im Tagesurin, bei Normalwerten zwischen 0—25 Gamma/ 24 Stunden.

Aus den experimentellen Kupferbilanzuntersuchungen von *Zimdahl* et al. mit annähernd 3000 Gamma peroraler Kupferzufuhr (CuSO_4) innerhalb 24 Stunden ergab sich, dass Patienten mit h. l. Deg. im Vergleich zu Normalpersonen vermehrte intestinale Resorption aufwiesen. *Zimdahl* führt auf diese Fehlleistung die Kupferspeicherung zurück. Bei Wilson-Cirrhosen erscheinen zwischen 30 und 78% des eingenommenen Kupfers im Stuhl, beim Normalen bis zu 90%. Auf diesen gestörten Resorptionsverhältnissen basiert auch ein neuerer Therapie-, resp. Prophylaxeversuch.

Kupfer wird durch Galle, Stuhl, Urin, Speichel und wohl auch durch aktive Sekretion der Darm-Mucosa ausgeschieden. Dabei brauchen Exkretion von Kupfer durch Galle und Stuhl nicht parallel zu gehen.

Häusler hat mittels Durchspülungsversuchen an der isolierten Froschleber nachgewiesen, dass die Leber unter dem Einfluss von Kupfer für den Adrenalinreiz unzugänglich wird; dasselbe beobachtete er auch bei oraler Glukosezufuhr. Es würde also gleichzeitig mit dem Verbrauch des Glykogens unter der Kupferwirkung ein erhöhter Wiederaufbau desselben stattfinden. Ferner wurde am Froschherzen gezeigt, dass der Sitz der Kupferwirkung ausschliesslich im Bindegewebe und an den Grenzflächen zu suchen ist. Die Feststellungen *Stadlers*, dass die sogenannten *Glykogenkerne* in der Wilsonleber vorwiegend am Rande der Läppchen in unmittelbarer Nähe der Bindegewebszüge sich finden, könnte somit ihre Erklärung finden. Auf die praktische Auswirkung dieser Ergebnisse in therapeutischer Hinsicht haben wir oben hingewiesen: *Schnetz* soll länger beobachtete Diabetesfälle durch perorale Kupfergaben ohne Insulin zuckerfrei gehalten und schweren Diabetikern bis zu 40 E. Insulin pro Tag eingespart haben.

C. DAS CERULOPLASMIN

Mann und *Keilin* isolierten aus Blutkörperchen kristallines Kupferprotein mit einem Kupfergehalt von 0,34%, das sie Haemocuprein nannten. Das Haemocuprein ist ein blaues Protein mit einem Molekulargewicht von ungefähr 35.000. *Cohn* et al. fällten durch Erhöhung der Sättigung einer Ammoniumsulfatlösung von 62% auf 68% aus Pferdeserum ebenfalls Haemocuprein. *Holmberg* et al. isolierten ein blaues Protein.

Das von *Holmberg* und Mitarbeitern isolierte blaue Globulin wird als Caeruloplasmin bezeichnet.

a) Nachweis

Der Gehalt des Serums an C. kann nach *Scheinberg* und *Gitlin* auf zwei Wegen ermittelt werden:

1. *Spektrophotometrisch*: Die Methode beruht auf der Tatsache, dass die blaue Farbe des Caeruloplasmins bei Zufügen reduzierender Substanzen verschwindet. Nüchternblut wird vorsichtig entnommen, um Haemolyse zu vermeiden und zweimal zentrifugiert. Das Serum wird durch Seitz-Filter gereinigt. Die Lichtabsorption wird mit dem Beckmann-Spektrophotometer zwischen 5400—6600 Angström gemessen. Sobald mehrere Messungen in der Spektralkurve keine Aenderungen mehr zeigen, wird eine gepufferte Natriumascorbat-Lösung dem Serum beigelegt, bis die Konzentration 0,27% beträgt. Das Spektrum wird nun während mindestens 5 Stunden bei Zimmertemperatur stündlich kontrolliert; während dieser Zeit ist der Abfall der optischen Dichte bei 6100 Angström am intensivsten. Die Konzentration an C. wird berechnet durch Division der optischen Dichteabnahme (korrigiert auf die Verdünnung) durch den Extinktionskoeffizienten

$$E \frac{5 \text{ cm}}{1\%, 6100 \text{ Å}} = 3,4, \text{ wenn die verwendete Kuvette 5 cm Durchmesser hat.}$$

2. *Immunochemisch*: Kaninchen werden mit kristallisiertem oder gereinigtem C. immunisiert. Die erhaltenen Antisera ergeben, auch wenn kristallisiertes C. verwendet wird, Praezipitationen mit andern gereinigten Serumproteinen als nur mit C. Das Antiserum kann aber durch mehrmalige Adsorption mit Serum von Wilson-Patienten (mit sehr niedrigem Caeruloplasmingehalt) gegen C. spezifiziert werden. Die immunochemische Methode ergibt höhere Werte als die spektrophotometrische, was noch nicht genau erklärt erscheint.

Ein Vergleich des Haemocupreins mit dem blauen Protein Caeruloplasmin ergab folgende unterschiedliche Eigenschaften: Gereinigte Präparate des Holmberg'schen blauen Proteins zeigen mit Natriumhydrosulfit eine reversible Reduktion, während das Haemocuprein seine blaue Farbe definitiv verliert. Das C. behält auch die Fähigkeit zur Katalysierung der Oxydation von Paraphenyldiamin (*Holmberg*).

b) Gewinnung des blauen Globulins

Zur Isolierung des kupferbindenden blauen Globulins benützten Holmberg et al. Schweineserum, aus dem sie mit zu 40—50% gesättigter Ammoniumsulfatlösung eine Fraktion von deutlich blau-grünlicher Farbe erhielten, die den Grossteil dieses Kupferglobulins enthielt. Das *Prinzip der Gewinnung* besteht in fraktionierter Fällung der Globuline bei pH von 6,2 und 5,5 mittels 15%igem Alkohol und Chloroform-alkohol, bei niedriger Ionenstärke und Zimmertemperatur.

Die Gewinnung des Kupferglobulins aus Schweineserum und aus menschlichem Serum, meist Schwangerenserum, gestaltet sich beinahe identisch.

c) Eigenschaften des Caeruloplasmins

1. Löslichkeit

In ungereinigten Lösungen praecipitiert C. bei einem pH von 5,4 nach längerer Dialyse. Reine Lösungen ergeben dagegen auch nach längerer Dialyse gegen destilliertes Wasser keine Praecipitation, jedoch fällt das blaue Protein bei Ansäuerung auf den isoelektrischen Punkt von 4,4 aus. Geringste Verunreinigungen beeinflussen die Löslichkeit, da das C. von den meisten im neutralen und leicht sauren Milieu ausfallenden Proteinen adsorbiert wird. C. fällt mit einer Ammoniumsulfatlösung von über 48% Sättigung aus. Seine Alkohollöslichkeit ist ähnlich der der meisten Albumine, aber ist weniger empfindlich gegen Zimmertemperatur als die meisten Albumine in Alkohol-Wassergemischen.

2. Elektrophoretische Wanderung

Im Tiselius-Svensson-Apparat bewegt sich das blaue Globulin im Alpha₁-Bereich als praktisch homogene Substanz über ein weites pH-Spektrum von 8—3. Die Wanderungsgeschwindigkeit wurde sowohl in Phosphat- wie in Acetatpuffer ge-

messen. Die Gesamtionenstärke wurde bei 0,2 gehalten, wovon 0,18 vom NaCl und 0,02 vom Puffer stammten. Die Proteinkonzentration betrug ungefähr 0,2%. Bei dem niedrigen isoelektrischen Punkt von 4,4 ist das Protein teilweise entfärbt. C. von Mensch und Schwein haben denselben isoelektrischen Punkt.

3. Molekulargewicht

Das von Pederson festgestellte Molekulargewicht beträgt um 151.000 und ist für menschliches wie für Schweineprotein dasselbe. Mittels Ultrazentrifugierung wurde eine Hauptkomponente mit einer Sedimentationskonstante von $S_{20}=17,8$ und 2 kleinere Komponenten mit Sedimentationskonstanten von $S_{20}=7,2$ resp. 4,2 erhalten.

4. Kupfergehalt

Bei der Annahme eines Molekulargewichtes von 151.000 und unter Berücksichtigung geringer Verunreinigungen, wurde ein Kupfergehalt von 8 Atomen/Molekül gefunden. Das Haemocuprein von Mann und Keilin enthält bei einem Molekulargewicht von 35.000 2 Atome Kupfer pro Molekül. Das blaue Protein enthielte demnach 4 Einheiten Haemocuprein.

5. Absorptionsspektrum

Das Spektrum zeigt bei einem pH von 6,5 ein breites Absorptionsband bei ungefähr 2800 Angström, welches der gewöhnlichen maximalen Proteinabsorption in diesem Bereich entspricht. Ein zweites Maximum erreicht die Absorptionskurve des blauen Globulins bei 6050 Angström. Wird das C. mit Ascorbinsäure in einer inerten Gasatmosphäre reduziert, verschwindet das Maximum bei 6050 Angström, und die progressive Abnahme der Absorption zwischen 3000 und 4000 Angström wird noch deutlicher. Nach Reoxydation mit Sauerstoff kehrt die normale Absorption wieder zurück.

Das Spektrum des blauen Proteins verhält sich innerhalb eines pH-Bereiches von 5,5—8 gleichmässig. Nach Ansäuerung auf ein pH von 3 erhält man dasselbe Spektrum wie nach Reduktion des Proteins. Bei diesem pH wird das Kupfer vollständig dialysabel. Bei einem pH von 12,5 verschwindet das Absorptionsmaximum bei 6050 Angström ebenfalls.

Es besteht eine direkte Beziehung zwischen Kupfergehalt und Extinktion bei 6050 Angström: $E_{5.0} = Cu$ (mg/100 ml), wenn die Extinktion in einer Kuvette von 1 cm Durchmesser geprüft wird.

6. Das Caeruloplasmin als Enzym

Weitere Nachforschungen über die physiologische Bedeutung des C. führten Holmberg zur Annahme, dass es sich hier um ein Globulin mit enzymatischem Charakter handle. C. fördert die Oxydation von Paraphenyldiamin (Ppd.). Die enzymatische Aktivität wurde mit der Warburg-Methode bei 37° C bestimmt. Der O₂-Verbrauch pro Zeiteinheit, gemessen während der Periode der raschesten Oxydation, wird als Mass für die Oxydationsgeschwindigkeit genommen.

Unter optimalen Bedingungen steigt der QO₂ bei 37° C bei der Oxydation von Ppd in Gegenwart von C. deutlich an. Unter denselben Bedingungen, aber mit gleichviel anorganischem Kupfer, beträgt der O₂-Verbrauch nur ca. 3% desjenigen bei Gegenwart von C. Gibt man Albumin zum Gemisch Ppd—anorganisches Kupfer, wird die Oxydationsgeschwindigkeit verringert, beim Gemisch Ppd—Caeruloplasmin dagegen nicht. Sauerstoffschwankungen zwischen 16 und 100 Vol% atmosphärischen Sauerstoffs beeinflussen die Oxydationsgeschwindigkeit des Ppd durch C. nicht.

Das pH-Optimum für die Oxydation von Ppd in Gegenwart von anorganischem Kupfer liegt im leicht alkalischen Milieu; die optimalste Aktivität des C. dagegen liegt zwischen pH 5 und 6.

Wird Kupfer durch Dialyse gegen KCN bei pH 7 während 48 Stunden eliminiert, so verliert die farblose Caeruloplasminlösung die enzymatische Wirkung.

Weder die blaue Farbe noch die enzymatische Aktivität können durch Kupferzusatz wieder hergestellt werden. Die Abnahme der blauen Farbe und des Kupfergehaltes gehen parallel, wenn C. im Acetatpuffer bei einem pH von 5 dialysiert wird; und damit geht auch die enzymatische Wirkungsabnahme parallel. Daraus kann also geschlossen werden, dass C. ein Enzym ist, das in der aktiven Gruppe Kupfer enthält, und dass die blaue Farbe vom Kupfergehalt abhängig ist.

C. zeigt bei der Prüfung der Substratspezifität intensivere Aktivität gegen Paraphenyldiamin als gegen andere Substanzen, die normalerweise durch Oxydasen oxydiert werden. Die Untersuchungen wurden in Gegenwart von Albumin vorgenommen, um den Einfluss anderer Schwermetalle möglichst auszuschalten. Als Substrate kommen Hydrochinon, Katechol, Pyrogallol, Dopa, Adrenalin und Ascorbinsäure in Frage. Es ist nicht sicher, ob auch Monophenole und Monoaminosäuren angegriffen werden.

Als Inhibitoren der enzymatischen Aktivität des blauen Globulins gelten KCN, Na₂S, KSCN und NaOCN. Diese Substanzen hemmen in saurem Milieu schon in geringsten Mengen die Oxydation. Ferner wird C. auch durch Natrium-diaethyldithiocarbamat gehemmt. Dagegen hatte CO in einem Gasgemisch von 50—85 Vol% CO auch unter Lichtabschluss keine inhibitorische Wirkung.

Anhand dieser Untersuchungsergebnisse möchte Holmberg das C. zu den Laccasen zählen. Es würde sich von den pflanzlichen Laccasen nur durch geringere Aktivität unterscheiden.

d) Das Caeruloplasmin bei der progressiven h. l. Degeneration

Während im Normalserum ungefähr 30 mgr% dieses Proteins vorliegen, was etwa 0,5% der gesamten Serumproteine ausmacht, findet man bei Wilson-Cirrhosen einen stark erniedrigten Serumspiegel. In gewissen Fällen kann überhaupt keine Caeruloplasmin-Aktivität nachgewiesen werden.

D. NEUERE ANSCHAUUNGEN ÜBER KUPFERTRANSPORT UND -BINDUNGEN BEI WILSON-CIRRHOSEN

Ueber Kupfertransport und -bindung im Organismus liegen noch keine eindeutigen Untersuchungsergebnisse vor. Die Bindung des Kupfers an die Albumine, wie sie von *Heilmeyer* angenommen wurde, ist nach *Cumings* wahrscheinlich nur eine lockere Zwischenbindung; das Kupfer wird nach ihm normalerweise an Globuline gebunden. Dieser Bindungswechsel soll durch ein Enzym, eine nachweisbare Oxydase in Gang gebracht werden. Bei Wilsonkranken ist nun keine oder nur geringe Oxydasetätigkeit nachzuweisen, was einerseits den vermehrten Kupfergehalt im Albuminbereich, andererseits die massive Kupferablagerung in gewisse Gewebe und die gesteigerte Metallausscheidung im Urin verursachen würde. Der Kupferstoffwechsel wurde teilweise mit dem radioaktiven Cu⁶⁴ verfolgt.

Nach neuesten Untersuchungen *Cumings* ist auch in Globulinfraktionen, die mit 19.6% Natriumsulfat gefällt werden, Oxydaseaktivität nachzuweisen. Diese Globuline gehören aber grösstenteils zu den Beta-Globulinen, während *Holmberg* sein Caeruloplasmin zu den Alpha-Globulinen zählt. Ihr Kupfer ist sehr fest gebunden und kann durch Ultrazentrifugierung oder Dialyse nicht befreit werden.

Cumings fragt sich mit Recht, ob tatsächlich das Caeruloplasmin die enzymatische Aktivität des Kupferglobulins ist, nachdem es doch beim Wilsonkranken nicht nachweisbar ist, andererseits aber noch Kupferglobuline festgestellt werden können.

Der Aminosäurenstoffwechsel

A. ALLGEMEINES

Seit *Frerichs*' (1856) erstem mikroskopischem Nachweis von vermehrter Aminosäurenausscheidung (Tyrosin und Leucin) bei Leberfunktionsstörungen hat man diesen Urinbefund bis heute als gut verwertbares Symptom zur prognostischen Beurteilung von Leberschäden herangezogen. Französische Kliniker wie *Robin*, *Mailard*, *Clogne* stellten komplizierte Verhältnisformeln zwischen Aminosäuren-N und Gesamt-N im Urin auf. Auch *Fiessinger* stützte sich in der Beurteilung des Schweregrades der Leberstörung auf solche Formeln.

Falk und *Saxl* waren die ersten, die mit der Formoltitrationsmethode nach *Soerensen* am Krankenbette die unterschiedliche Aminosäurenausscheidung praktisch verwerteten, nachdem die früheren Bestimmungen mit Phosphorwolframsäure oder Naphthalinsulfocchlorid (*Neuberg*) unzulänglich waren. Anhand der neueren Methode kam man bei Normalpersonen zu Aminosäurenwerten im Urin, die zwischen 1,5— 3% des Gesamt-N betrugen, während sie bei Leberschäden viel höher lagen.

Glässner (1907) sowie *Falk* und *Saxl* (1911) und viele andere benutzten die Aminosäurebelastung als Leberfunktionstest. Nach ihnen soll der Lebergesunde imstande sein, alle zugeführten Aminogruppen in Harnstoff umzuwandeln, während der Leberkranke gelegentlich Steigerungen bis auf 8% des Gesamt-Urin-N erkennen lasse.

Eppinger hat sich bei den eingehenden Studien über den Icterus catarrhalis ebenfalls mit diesen Problemen beschäftigt und bedauert in seiner Leber-Monographie (1937), «dass in der Folge solche Untersuchungen etwas stiefmütterlich behandelt worden sind, was sie im Hinblick auf ihre Bedeutung nicht verdienen».

Nachdem *Delauney* (1910), *von Slyke* und *Meyer* (1912) erstmals den Nachweis von abiureten NH₂-haltigen, niedrig molekularen Stoffen im Blut erbracht hatten, *Abderhalden* (1921) mittels Dialyse Diaminosäuren und schliesslich alle bekannten Aminosäuren aufzeigen konnte, isolierten *Abderhalden* und *Schittenhelm* aus dem Urin Normaler praktisch nur Glykokoll.

Ueber die *Speicherung* von Aminosäuren in verschiedenen Körpergeweben haben *van Slyke* und *Meyer* Untersuchungen angestellt und zeigen können, dass die Speicherung jeweils eine vorübergehende ist, dass die Leber das wichtigste Speicherorgan ist, dass das Muskelgewebe etwa halb so viel speichern kann wie die Leber, wenn grosse Mengen Aminosäuren injiziert werden. Die Leber gibt aber die Aminosäuren auch zuerst wieder ab, was mit einem Anstieg des Blutharnstoffes einhergeht.

Mehrere Autoren haben sich mit der Frage der ausschliesslichen *Desaminierung* der Aminosäuren in der Leber beschäftigt. *London* et al. zeigten mittels Angiostomie,

dass unter normalen Bedingungen die Darmwand der Hauptsitz der Aminosäuren-Desaminierung ist, und dass ferner die Niere in dieser Aufgabe an zweiter Stelle steht.

Krebs untersuchte die Desaminierung mit Leber- und Nierengewebe im Warburgapparat. Beide Gewebe desaminieren Aminosäuren, das Nierenparenchym etwas ausgiebiger. Niere und Leber enthalten nach diesen Untersuchungen zwei bestimmte Enzymsysteme: das eine ist auf die Desaminierung der natürlichen Aminosäureformen, der l-Isomeren, gerichtet, das andere auf diejenige der nicht natürlichen, der d-Isomeren. Nierengewebe baut letztere leichter ab als die natürlichen.

B. DIE AMINOACIDURIE

Die Tagesurinmenge enthält etwa 1—200 mg Aminosäuren-N, etwas mehr bei eiweissreicher Kost. Verstärkte Diurese erhöht die As.-ausscheidung. Die prozentualen Harnwerte sind daher konstanter als die absoluten Zahlen. Man beobachtet in ungefähr der Hälfte der Normalfälle ein Parallelgehen der As.-Ausscheidung mit dem Blutaminosäurespiegel im Sinne eines «over flow mechanism»; in andern Fällen bestehen dagegen Blutspiegelunabhängige Aminoacidurien. Physiologische Aminoacidurien lassen sich durch Adrenalin und Insulin provozieren. Ferner finden sich bei Neugeborenen (*Bickel*), bei Frühgeburten (*Goebel*, *Souchon*, *Grumann*, *Stroeder*, *Grunhofer* und *Heim*), bei Graviden (*Martin* und Mitarb.) physiologische Aminoacidurien. Cortison fördert die Aminosäurenausscheidung (*Martin*). Offenbar ist für eine vermehrte As.-Ausscheidung im Urin nicht nur eine gestörte Leber- und Nierenfunktion verantwortlich.

Dent (1947) teilt die Aminoacidurien in zwei Gruppen ein:

1. A.acidurien im Sinne eines «over flow mechanism», und
2. A.acidurien *renalen* Ursprunges.

Die *ersteren* sind begleitet von Hyperaminoacidaemie und wahrscheinlich dadurch bedingt. Sie können *acquiriert* sein, wie beispielsweise bei rascher Infusion von Proteinhydrolysaten, im Verlaufe ausgedehnter Leberschäden bei Chloroformnarkosen, schwerer infektiöser Hepatitis oder akuter gelber Leberdystrophie. Andererseits gibt es aber auch *angeborene* Aminoacidurien mit «Ueberflussmechanismus» wie bei der Phenylketonurie, wo das Körpergewebe nicht imstande ist, Nahrungs-Phenylalanin zu verarbeiten.

Bei den *renal* bedingten Aminoacidurien ist der Blutaminosäurespiegel meist normal. Die einzelnen Aminosäuren werden in der Ausscheidung verschieden betroffen und die Praedilektion ändert von Fall zu Fall. Jedoch scheint beim einzelnen Individuum die ausgeschiedene Aminosäurenart dieselbe zu bleiben; sie entspricht aber nicht den Blutverhältnissen. Unter den *erworbenen*, *renal* bedingten Aminoacidurien figurieren solche, die im Anschluss an Schwermetallvergiftungen (Uranium und andere Tubuligifte) auftreten.

Angeborene, renale Aminoacidurien finden sich

1. beim Fanconi-Syndrom (mit renaler Glukosurie, Hypophosphataemie mit Osteomalacie, Hepatosplenomegalie, Cystinspeicherung)
2. bei Cystin- und Lysinurie
3. beim Hart'schen Syndrom (*Dent*)
4. kombiniert mit Galaktosurie
5. bei progressiver hepato-lentikulärer Degeneration Wilson.

C. AMINOACIDURIE UND PROGRESSIVE HEPATO-LENTIKULÄRE DEGENERATION

Wenn die Zusammenhänge zwischen Leberfunktionsstörung und -schädigung und Aminoacidurie schon lange als selbstverständlich erkannt wurden, so gestaltet sich die Antwort auf die Frage nach den Korrelationen zwischen Aminoacidurie und Funktionsstörungen des Zentralnervensystems etwas schwieriger.

Aminoacidurie bei hepato-lentikulärer Degeneration wurde bereits von *Siemerling* und *Oloff* (1922) festgestellt. Auch *Lüthy* berichtet im Falle Utz. über die Bestimmung des Aminosäure-N im Urin, die mittels der Ninhydrinreaktion keinen erhöhten Wert ergab. Im Falle B. H. waren die dauernd kontrollierten Aminosäurenwerte im Urin weder prozentual noch absolut erhöht.

Uzman und *Denny-Brown* (1948) fanden bei ihren Untersuchungen über den Aminosäurestoffwechsel mittels der Soerensen'schen Formol-titrationsmethode und der Aminostickstoffbestimmung mit der van Slyke'schen Ninhydrinreaktion eine sehr hohe Aminosäuren-Tagesmenge im Urin der Wilson-Patienten. Während sie bei Normalfällen, wie andere Autoren, Tagesmengen zwischen 100—200 mg fanden, konnten bei der hepato-lentikulären Degeneration Werte zwischen 800—1500 mg pro 24 Stunden festgestellt werden. Bei proteinarmer Kost (15—20 g Eiweiss) kam es zu leichter Abnahme des ausgeschiedenen Amino-N. Die Blutwerte für Rest-N und Harnstoff waren dabei normal.

Auch *Cooper* et al. (1950) stellten fest, dass kein Parallelismus besteht zwischen Plasma-Aminosäurenspiegel und Aminoacidurie; ersterer ist bei der Wilson-Cirrhose schwankend, letztere konstant erhöht. Im Gegensatz dazu stehen die Befunde bei akuter gelber Leberatrophie, wo der Blutspiegel stets stark erhöht ist. *Cooper* wies auch auf die Diskrepanz zwischen dem hohen Grad von Aminoacidurie und den geringen manifesten Zeichen von Leberfunktionsstörung bei der Wilson-Cirrhose hin. Andererseits zeigen Patienten mit eindeutiger Lebercirrhose anderer Genese nicht denselben Grad von Aminoacidurie.

Spillane, Keyser und Parker (1952) untersuchten neben Wilsonfällen auch andere neurologische Affektionen. Bei 4 Chorea Huntington-Fällen, 6 Patienten mit muskulärer Dystonie, 2 kongenitalen Choreo-Athetosen konnten keine erhöhten Aminosäurenwerte im Urin nachgewiesen werden, während bei Wilsonfällen ebenfalls Tagesmengen bis zu 1005 mg gefunden wurden.

Die von *Consdon* (1944) ausgebaut und von *Dent* vereinfachte chromatographische Darstellung der Aminosäuren zeigte, dass mindestens 10—12 verschiedene Aminosäuren ausgeschieden werden, und zwar von der Asparbinsäure (R_F : 0,12) bis Arginin und Histidin (R_F : 0,85, resp. 0,70). Wiederholte Untersuchungen mit 0,02 ml verdünnten Urin lassen erkennen, dass keine der Aminosäuren in stark vermehrtem Masse gegenüber den andern ausgeschieden wurde. Diese Tatsache scheint das Vorliegen einer selektiven Ausscheidungen einer bestimmten Aminosäure auszuschliessen.

Bickel (1953) verglich anhand der chromatographischen Aminosäurenbestimmung die unterschiedlichen Chromatogramme bei Aminoacidurien verschiedener Krankheitsbilder. Soweit über die Chromatogramme von Aminoacidurie bei Galaktosurie und bei Wilson-Cirrhose vergleichsweise geurteilt werden kann, unterscheiden sich die beiden z. B. nur in der Ausscheidung von Taurin, Serin und Histidin.

Die von *Hood* beschriebene Familie, in der mehrere Kinder an Wilson-Cirrhose starben, zeigt, dass auch ohne neurologische Symptome und manifeste Leberfunktionsstörungen Aminoacidurie als einziges Frühsymptom einer vorliegenden Stoffwechselstörung festgestellt werden kann. Auch *Uzman* und *Hood* fanden in einer Familie, in der schon 4 Kinder an Wilson-Cirrhose gestorben waren, noch bei weiteren, sonst symptomfreien Familienangehörigen dauernde Aminoacidurie.

D. GENESE DER AMINOACIDURIE

Tritt bei Leberaffektionen massivere Aminoacidurie auf, so ist sie wohl meistens Ausdruck einer bereits klinisch manifesten Leberfunktionsstörung und -zerstörung. Dabei ist der Aminosäurenspiegel im Blut fast immer erhöht.

Anders verhält es sich bei der hepato-lentikulären Degeneration: die Tatsachen, dass auch bei Individuen einer Wilson-Familie, bei denen weder klinisch noch biochemisch Leberfunktionsstörungen nachgewiesen werden können, und dass ferner der Blutaminosäurenspiegel bei manifesten Wilson-Cirrhosen nur selten erhöht ist, müssen auch an einen andern als den hepatischen Ursprung der Aminoacidurie denken lassen. Wenn wir bei Leberaffektionen die Aminoacidurie am besten auf eine mangelhafte Desaminierung oder ein vermehrtes Angebot an Aminosäuren

zurückführen, so könnten wir bei der Wilson-Cirrhose die vermehrte Amino-Stickstoffausscheidung eher durch einen angeborenen Defekt im Aminosäurenstoffwechsel erklären: die Aminosäuren, die wegen eines angeborenen Enzymmangels nicht verwertet werden können, werden ausgeschieden (*Uzman*). Dies würde zu Mangel an essentiellen Aminosäuren führen und als Folge davon die «funktionelle und strukturelle Integrität der Leber und Basalganglien beeinträchtigen». Wie die Cystinurie, die Alkaptonurie und Phenylketonurie, müsste die hepato-lentikuläre Degeneration als angeborene, familiäre Stoffwechselerkrankung aufgefasst werden.

Cooper betont, dass keine Relation zwischen dem Ausmass der Aminoacidurie und dem Schweregrad der Lebererkrankung bestehe. So haben Patienten mit mässiger bis schwerer Cirrhose anderer Genese keine Erhöhung der Aminosäurenausscheidung wie die Wilson-Cirrhosen. Man müsste hierbei eine völlig diverse Leberfunktionsanomalie als bei den andern Cirrhosen annehmen. Aber auch dann fällt es schwer, die vermehrte Aminoacidurie auf einen Leberdefekt zu beziehen; es sei denn, dass man auch einen erhöhten Plasmaspiegel an Amino-Stickstoff nachweisen könnte. Dies ist jedoch nur selten der Fall.

Weitere Untersuchungen von *Cooper* sprechen ebenfalls gegen einen Defekt im Leber- und Muskel-Aminosäurenstoffwechsel: Würde nämlich eine mangelhafte Desaminierung oder Absorption durch die Zellen vorliegen, so sollte man erwarten, dass eine rasche Aminosäureninfusion zu einer stärkeren Erhöhung des Plasmaspiegels und zu einem langsameren Abfall auf den Nüchternwert führen müsste. Dagegen sprechen aber die Untersuchungsergebnisse.

Bei Verfüterung von Glycin und Glutaminsäure konnte von *Cooper* keine wesentliche Störung im intermediären Stoffwechsel festgestellt werden. Wenn auch diese beiden Aminosäuren verschieden umgebaut werden, so schienen die beiden untersuchten Wilson-Kranken doch fähig gewesen zu sein, sie vom Magen-Darmtrakt resorbieren und aus dem Blutstrom auf normale Weise verwerten zu können.

Cooper glaubte auf Grund dieser Feststellungen, und gestützt auf die Tatsache, dass bei der Wilson-Cirrhose keine selektive Aminosäurenausscheidung wie bei Cystinurie u. a. vorliege, annehmen zu können, dass die Aminoacidurie renalen Ursprungs sei und nicht auf einer Störung des intermediären Aminosäurenstoffwechsels in Leber oder Muskulatur beruhe. Er versuchte diese Auffassung damit zu bekräftigen, dass er bei 3 Wilson-Fällen zugleich eine renale Glukosurie nachweisen konnte. Ferner spräche die exzessive Aminoacidurie, wie sie beim Morbus Wilson auch im Nüchternzustand, unabhängig vom Blutspiegel, auftritt, sehr wohl für eine verminderte renale Rückresorption.

Analog kann man nach *Harper* die Aminosäurenausscheidung bei der Cystinosis (Fanconi's Syndrom) als eine gegenüber der normalen Amino-

säurenausscheidung beim Kinde nur quantitativ, nicht aber qualitativ sich äussernde reduzierte tubuläre Funktion der Niere auffassen.

Dent und *Rose* fanden bei Cystinurie normale Aminosäurewerte im Blut, weshalb sie deren vermehrte Ausscheidung im Urin ebenfalls auf eine verminderte tubuläre Rückresorption zurückführen.

Nicht ganz geklärt bleiben aber bei dieser Auffassung folgende Tatsachen: Nachdem die Aminosäurenausscheidung auch im Nüchternzustand erhöht ist, sollte man annehmen, dass für die Tages-Gesamtmenge an ausgeschiedenen Aminosäuren vor allem die postprandialen Perioden verantwortlich gemacht werden müssten. Dies war aber nach den Untersuchungen *Coopers* nicht der Fall, da fast 100% des ausgeschiedenen Aminosäure-N in die Zeit des Nüchternzustandes fällt. Uebrigens zeigten Toleranzuntersuchungen, dass *Wilson*-Patienten, auch wenn sie im Nüchternzustand bis zu 3 mal mehr Aminosäure-N ausschieden als Normale, nach Infusionen von Aminosäuren keine erheblichere Steigerung der Ausscheidungsmenge aufwiesen als Gesunde. Ein dauernder funktioneller oder anatomischer renaler Defekt sollte nach einer Belastungs-Infusion zu entsprechend erhöhter Aminosäurenausscheidung führen.

Dent fand dagegen bei 3 Erwachsenen mit *Fanconi*-Syndrom, deren Aminosäurespiegel im Blut nach Verabreichung von Casein praktisch normal blieb, eine stark erhöhte Aminostickstoffausscheidung im Urin. Die Nüchternclearance von 6—22 ml Min. stieg nach Casein auf Werte von 25—50 Min. Jedem Blutspiegel entsprach eine viel höhere Clearance als demselben Blutspiegel im Normalfalle.

Van Slyke et al. wiesen nach, dass ungefähr 60% oder mehr des Urin-Ammoniums aus dem Plasma-Glutamin stammen, und etwa 40% oder weniger aus den Plasma-Aminosäuren. Das Enzym Glutaminase, das sich in den Zellen der Nierentubuli findet, spaltet vom Glutamin den Aminostickstoff ab und bildet Glutaminsäure und Ammonium. Andere Enzyme, die Aminosäuren-Oxydasen, bilden durch oxydative Desaminierung der Aminosäuren Ammonium und Ketosäuren. Nach *Bergmann*, *Schmitt* und *Micheley* findet die oxydative Desaminierung schon an den peptidgebundenen Aminosäuren statt, woran vorwiegend die Nierenrinde beteiligt sei.

Nach *Bearn* und *Kunkel* werden im Urin von *Wilson*-Patienten Ornithin und Citrullin in beträchtlichen Mengen ausgeschieden. Diese beiden Aminosäuren finden sich normalerweise nicht im Urin. Nach *Krebs* und *Henseleit* hat das Ornithin ($=\alpha, \delta$ -Diaminovaleriansäure), eine katalytische Wirkung bei der Harnstoffbildung, wogegen Citrullin ($=\delta$ -Carbaminoornithin) unter Verlust von Stickstoff zwar ebenfalls fördernd wirkt, aber dabei aufgebraucht wird. Die Auffassung vom Ornithinzyklus (im Aminosäuren- und -abbau) wurde durch Einführung von Isotopen unterstützt (*Schoenheimer* et al.)

Ob der Verlust dieser beiden Aminosäuren einem für die Desaminierung von Aminosäuren nachträglichen Mangel an enzymatischen Stoffen gleichkommt, ist noch nicht nachgewiesen. Andererseits wäre auch eine direkte Kupferwirkung auf das Nierenparenchym möglich und für die Aminoacidurie verantwortlich zu machen.

	Normalpersonen			Wilson - Cirrhosen		
	Anzahl der Bestimmungen	Untersuchte Personen	Durchschnittl. Menge (Streuung)	Anzahl der Bestimmungen	Untersuchte Patienten	Durchschnittl. Menge (Streuung)
Urin: α -Amino-N in mgr pro 24 Stunden bei beliebiger Nahrung	20	15	164 (118—204)	36	6	390 (204—640)
Urin: α -Amino-N in mgr pro 1 Stunde nüchtern	20	17	6.3 (3.5- 13.0)	23	5	18.1 (6.4—37.2)
Plasma: α -Amino-N in mgr pro 100 ml nüchtern	31	19	3.9 (3.1—4.7)	27	6	4.3 (3.3—5.7)

Tabelle 4a:

Vergleich zwischen Plasma- und Urin- α -Amino-N-werten bei Normalpersonen und Kranken mit Wilson-Cirrhose (nach Cooper et al.)

	Blut					Urin	
	α -Amino-Stickstoff in mgr/100 ml Serum					α -Amino-N (AN), Total der 10 "essentiellen A-säuren" (ES), l-Glutaminsäure (GS) mgr/2 h	
	Kontrollen	Zeit nach Verfütterung			Kontrollen	Zeitraum der Ausscheidung	
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	--2 bis 0 h	0 bis 2 h 2 bis 4 h
Normalperson	4.6	5.3	4.3	4.6	4.6	25.9 (AN) 24.7 (ES) 2.0 (GS)	100.0 36.7 1065.0 20.3 24.3 6.8
Patient 1	4.6	4.6	4.1	—	4.6	54.3 (AN) 128.0 (ES) 18.1 (GS)	129.0 100.0 801.0 146.0 54.9 1280.0
Patient 2	5.0	5.9	5.5	5.4	4.6	87.2 (AN) 234.0 (ES) 21.6 (GS)	161.0 124.0 1020.0 78.7 120.0 334.0

Tabelle 4b:

Aminosäuren-N-veränderungen in Blut und Urin und Ausscheidung der 10 essentiellen Aminosäuren und der l-Glutaminsäure nach Verfütterung von l-Glutaminsäure an Normalperson und 2 Wilson-Cirrhosen (nach Cooper et al.)

	Infundierter N in mgr/kg pro Minute	Plasma - α -amino - N in mgr/100 ml				Urin - α -amino - N in mgr/		
		Nüchtern- Kontrolle	Zeit nach Infusion			Nüchtern- Kontrolle mgr / 1 h	0 — 4 h nach Infusion	
			5 Min	1 h	4 h		Überschuss in mgr / 4 h *	Prozent ausgeschieden **
Normal	4.2 (1.9—6.6)	3.7 (3.3—4.2)	20.1 (12.5—24.7)	7.1 (5.8—8.9)	4.1 (3.8—4.2)	4.8 (4.0—5.7)	513 (440—730)	9.5 (7.3—12.2)
Wilson- Cirrhose	4.1 (3.3— 4.7)	4.7 (3.3— 5.8)	23.0 (20.1—27.6)	7.6 (3.9—12.6)	4.9 (3.4—6.3)	16.4 (6.4—37.2)	597 (295—927)	9.9 (4.9—15.4)

Tabelle 4 c:

Verhalten von Plasma- und Urin- α -Amino-N nach Infusion von 500 ml 10%iger Aminosäurelösung bei Normalpersonen und Patienten mit Wilson-Cirrhose. (nach Cooper et al.)

* Ausscheidungs-Überschuss an α -Amino-N gegenüber dem Nüchternwert.

*** Ausgeschiedener α -amino-N in Prozenten der zugeführten Menge.

Einteilung der verschiedenen klinischen Erscheinungsformen

Lüthy hat die vor ihm geltende Unterteilung in Wilson- und Pseudosklerose-Typ durch eine Einteilung in Stadien ersetzt. Zu den Wilson-Formen gehörten Patienten mit vorwiegendem Rigor und Spasmus mobilis, mit davon abhängigen Einwirkungen auf Mimik, Sprache, Haltung und Gang, und einem eher feinschlägigen Tremor. Die Pseudoskleroseformen würden eher den Tremor mit der groben Wackelform, mit nur geringem oder fehlendem Rigor zeigen. Lüthy teilt anhand seiner Statistik von 120 untersuchten Fällen die Verlaufsformen in folgende 3 Stadien:

Stadium I: vorwiegende oder alleinige Leberaffektion. Die klinischen Symptome können gering sein oder überhaupt keinen Anhaltspunkt für eine vorliegende Leberaffektion bieten. Jedoch würde man öfters eine grosse harte Leber, eine palpable, oft recht grosse Milz, zuweilen einen Cornealring, und als häufigstes Symptom, einen rezidivierenden Ikterus finden. Gelegentlich können auch Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, gastro-intestinale Störungen, Zeichen haemorrhagischer Diathese, trophische Knochenveränderungen, Störungen des endokrinen Apparates, festgestellt werden. Bei Vorwiegen der abdominalen Symptome spricht man seit *Kehrer* vom «abdominalen Wilson», der bei rascher Progredienz allein schon zum Tode führen kann, ohne dass klinische, in vereinzelt Fällen auch ohne dass anatomische Hirnsymptome festzustellen wären.

Stadium II: Auftreten von neurologischen Symptomen. Es tritt die Lebersymptomatologie zurück und gleichzeitig stellen sich die vielfältigen Störungen des Bewegungsapparates in den Vordergrund. Die Leber- und Hirnsymptome können auch nebeneinander hergehen.

Stadium III: In diesem Stadium, das meist erst im höheren Alter erreicht wird, setzt eine Umstimmung der Motilität ein. Der Rigor tritt zurück oder verschwindet ganz. Auch Fälle, bei denen diese Spätpseudosklerose (Lüthy) nicht nur die Fortentwicklung des hepato-lentikulären Syndroms darstellt, sondern «direkt die Szene eröffnet» hat, haben gewöhnlich keine Hypertonie mehr. Diese letzteren Fälle sind auch durch eine gewisse Benignität gegenüber den andern gekennzeichnet.

Zu einer ähnlichen Einteilung gelangt neuerdings auch *André*, der die untersuchten Fälle in 4 Gruppen einteilt, die im wesentlichen den 3 Stadien Lüthy's entsprechen. Als besondere Eigenart zitiert er den Fall IV von *Barnes* und *Hurst*, der aus einer Wilson-Familie stammte, in der insgesamt 4 Kinder erkrankten. Die histologischen Untersuchungen zeigten vom ersten bis zum vierten Fall eine progressive Abnahme der neurologischen Veränderungen zugunsten der abdominalen Erscheinungen. Beim vierten Kinde wurden überhaupt keine nervösen Veränderungen mehr festgestellt.

Stadler teilt die Wilson-Fälle in zwei grosse Gruppen ein:

1. Fälle, die vor oder während der Pubertät manifest erkrankt sind, d. h. in dieser Zeit körperliche, seelische und neurologische Ausfallerscheinungen erkennen liessen, die ursächlich auf die der Wilson-Cirrhose zugrunde liegenden krankhaften Stoffwechselvorgänge zu beziehen sind.

2. alle jene Fälle, bei denen diese Störungen erst im späteren Lebensalter, mindestens aber jenseits der Pubertät aufgetreten sind.

Die Fälle der ersten Gruppe zeigen häufig Merkmale körperlicher und seelischer Unreife (infantiler Körperbau, verspätetes Auftreten der sekundären Geschlechtsmerkmale, kindlich-naives, oft albern-läppisches Gebaren). Früher oder später tritt geistiger Zerfall ein, verschieden rasch und verschieden stark. Oft bleiben höhere Verstandesleistungen eine Zeitlang unversehrt und nur mnestische Funktionen werden betroffen. «Stumpf-dement» wird oft durch Bewegungsarmut, Mangel an Antrieb und Spontaneität und ziemlich grosse Interesselosigkeit nur vorgetäuscht.

Zur zweiten Gruppe Stadlers gehören Symptome wie Störung der Merkfähigkeit und Wortfindung, wie sie auch bei andern organischen Veränderungen des Zentralnervensystems im höheren Alter vorkommen.

Beiden Gruppen gemeinsam aber sind nach Stadler die allgemeine Verlangsamung mit tragem Gedankenablauf und Erschwerung willkürlicher Bewegungen. Oft zeigt sich auch eine Ueberempfindlichkeit und Reizbarkeit mit Verstimmungszuständen. Gegenüber der Umwelt kann eine deutlich paranoische Einstellung auftreten.

Histo-pathologische Diagnostik

1. DIE LEBERBIOPSIE

Cooper berichtet über 3 biopsisch untersuchte Fälle und betont die geringe Ausbeute für die Diagnosestellung. Es findet sich meist keine diffuse Leberfibrose oder portale Cirrhose.

Das Vorhandensein von zweikernigen oder Riesenzellen wird von vielen als Ausdruck einer Leberreaktion gegenüber Noxen betrachtet. Jedoch werden dabei weder Mitosen noch Nekrosen gefunden.

Die oft beobachteten Vakuolen in den Leberzellen entsprechen wohl Fettropfen. Das in Formalin-fixierten Schnitten festgestellte Pigment ist am ehesten Lipofuscin und ist vielleicht als Abnützungspigment zu betrachten, wie es gewöhnlich in Herz und Leber bei der braunen Atrophie vorkommt.

Nayrac et al. fanden bei 2 Geschwistern im Biopsiematerial das eine Mal eine Vermehrung des interstitiellen Gewebes, beim zweiten Falle starke Fetteinlagerung in die Leberzellen.

Ueber den Befund bei unserem Fall I sprechen wir später.

2. DIE MILZPUNKTION

Moeschlin fand bei einem 30-jährigen Wilson-Patienten mit Splenomegalie und Leukopenie im Milzpunktat folgende Verhältnisse:

<i>Peripheres Blutbild:</i>		<i>Milzpunktat:</i>	
		Plasmazelluläre Retikulumzellen:	0.7%
		Pulpazellen	2.5%
		Fettzellen	0.1%
1'000		Leukocyten	
13.0%		Neutrophile stabkernige	6.9%
46.0%		Neutrophile segmentkernige	22.0%
6.0%		Eosinophile	8.1%
1.5%		Basophile	0.9%
10.0%		Monocyten	3.6%
23.0%		Lymphocyten total	54.8%
		kleine	54.3%
		grosse	0.5%
0.5%		Plasmazellen	0.4%

Die Splenomegalie und Splenektomie

Die relativ häufig begleitende Splenomegalie hat schon mehrmals zur Fehldiagnose «Morbus Banti» geführt. Fälle von *Brückner*, *Rystedt*, *Cardberg*, *Lhermitte* und *Muncie*, *Laruelle* und *Uzman* sowie unser Fall I gehören hieher.

Klinisch bestehen Leukopenie, Thrombopenie, Anaemie, haemorrhagische Diathese, welch letztere natürlich teilweise auch hepatogen bedingt sein kann. Das Knochenmark kann hyperplastisch sein, im Sinne einer «splenogenen Markhemmung».

Die Splenektomie hat in einigen Fällen klinische Besserung gebracht.

Lichtwitz brachte anhand eines Falles die haemorrhagische Diathese bei Wilson-Cirrhose mit der Pathologie der Funktionen und Regulationen des Diencephalons in Zusammenhang. Es handelte sich dabei aber um eine Pancythopenie bei Splenomegalie.

Therapeutische Versuche

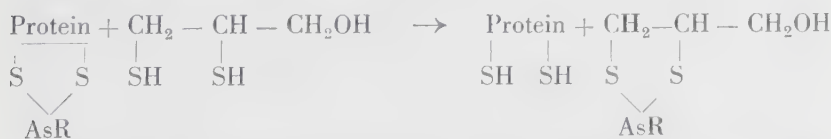
Bis vor wenigen Jahren bestanden die therapeutischen Massnahmen gegenüber den neurologischen Symptomen der progressiven h. l. Deg. in der Verabreichung von Sedativa. Antispasmodica wie Hyoscin. Parpanit. Strammonium. und für die Leberaffektion in Zuführung von Leberextrakten, Aminosäuren, fettarmer, kohlehydrat- und eiweissreicher Diät.

Lüthy riet in seiner Abhandlung Leberschondiät an, und zwecks Glykogenisierung der Leberzellen hauptsächlich in den Perioden, wo sich die Leber durch Schwellung und Schmerzen bemerkbar macht, kleine Insulindosen. Neuerdings geben *Nayrac, Houche* et al. gute Erfolge mit Diparcol in der Behandlung der spastischen Zustände an.

Vor der Aera der Chemotherapie und Antibiotica gingen die Patienten häufig an interkurrenten Infekten und Aspirationspneumonien zugrunde. Bei anderen Fällen standen die Leberinsuffizienzerscheinungen im Vordergrund und führten über die Folgen der portalen Hypertension und der splenogenen haemorrhagischen Diathese zum letalen Ausgang des Leidens.

Etwas Hoffnung brachte nun die Synthetisierung von Stoffen, die imstande sind, im Körper abgelagerte Schwermetalle zu festen Komplexen zu binden und zur Ausscheidung zu bringen. Die erste dieser Substanzen, das 2,3-Dimercaptopropanol ($\text{CH}_2\text{SH}.\text{CH}.\text{SH}.\text{CH}_2\text{OH}$) oder British-Anti-Lewisit (BAL), wurde anfänglich vorwiegend gegen den Arsenkampfstoff Lewisit gebraucht. Die von *Peters* und *Thompson* zuerst näher untersuchte Verbindung ist nicht nur imstande, die Bildung von zyklischen Komplexen zwischen Arsen und Eiweiss des Gewebes zu verhindern, sondern vermag auch einen bereits gebildeten As-Protein-Komplex wieder zu sprengen. Diese Eigenschaft ist besonders nützlich, da Arsen sich nicht nur mit Eiweisskörpern des Gewebes, sondern insbesondere mit Fermenten des Pyruvat-Oxydase-Systems verbindet, was seine grosse Giftwirkung zur Folge hat.

Die Wirkungsweise des BAL kommt in der nachfolgenden Formulierung zum Ausdruck:



Da in gewissen Fällen der BAL-Metallkomplex während der Ausscheidung wieder zerlegt werden kann und so zu toxischen Metallkonzentrationen in der Niere führt, ist ständige Kontrolle nötig (*Gilman* et al.)

Als Toxizitätserscheinungen, die bereits bei Dosen von 3,5—4 mg pro kg Körpergewicht auftreten können, werden angeführt: Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Brennen an den Lippen, im Rachen und in den

Augen, Tränenfluss, Speichelfluss, Zahnschmerzen, allgemeine Muskelschmerzen mit Brennen und Prickeln in den Extremitäten, Angstgefühle, Beklemmungen auf der Brust und gesteigerter Blutdruck. Vorbeugung geschieht durch 25—30 mg Ephedrin eine halbe Stunde vor der Injektion oder durch Dramamin-Suppositorien. Gelegentlich wurden auch Injektionsabszesse beobachtet, ferner Spasmen der Beinmuskulatur. Die intravasale Injektion kann zu sofort auftretendem Hustenreiz, Bronchialspasmen und schweren Magen-Darmkrämpfen führen (Fall II).

Kontraindikationen sind nach *Sussmann* Hypertonie und Leberschäden. Trotz dieser angeführten Kontraindikationen und möglichen Nebenerscheinungen versuchten zuerst *Mandelbrote*, *Stanier*, *Thompson* und *Thruston* in Amerika und *Hornbostel* und *Erdmann-Müller* in Deutschland die Anwendung von BAL in der Behandlung der progressiven h. l. Degeneration, um das Kupfer aus den Depots auszuschwemmen. Die amerikanischen Autoren stützten sich dabei auf die Beobachtungen von *McCance* und *Widdowson* und *McDonald*, die zeigen konnten, dass BAL-Intrav imstande ist, injiziertes Kupfer sowohl beim Menschen wie beim Schaf in vermehrter Menge zur Ausscheidung zu bringen.

Seit den ersten Veröffentlichungen liegen bereits einige frappante Erfolge der BAL-Therapie vor. Im folgenden werden einige Literaturfälle zusammengestellt.

Die Erfolge sind nach *Denny-Brown* besser bei chronischen Formen als bei mehr progressiven, meist jüngeren Patienten mit pseudobulbären Symptomen und Intellektdefekten. Die Besserung tritt ungefähr 14 Tage nach Behandlungsbeginn ein, oft sogar noch später, und kann 2—3 Monate anhalten. Schädigende Wirkungen auf die kranke Leber sollen nicht auftreten. Eisenmangel oder Verarmung an andern Mineralien sind auch bei längerer Verabreichung nicht beobachtet worden.

Nach Absetzen des BAL sinkt die Urinkupferausscheidung, die während der Behandlung auf das 2—7-fache ansteigt, wieder auf die früheren Werte ab. Das ausgeschiedene Kupfer soll aus den Kupferdepots stammen.

Die Dosierung wurde bis jetzt verschieden gehandhabt: anfänglich verabreichte man höhere Einzeldosen über 24 Stunden verteilt, mit mehrtägigen Intervallen; später ging man auf kontinuierliche Verabreichung niedriger Dosen während mehrerer Tage über. Neuestens werden mehrmalige, anfangs monatlich wiederholte Behandlungen während jeweils 8—10 Tagen, angeraten. Die tägliche Dosis schwankt zwischen 2,5 mg pro kg Körpergewicht und 7 mg, je nach Alter und Schwere des Falles. Die Verabreichung der öligen Lösung geschieht vorsichtig tief intraglutaal. *Hornbostel* hat mit dem deutschen Präparat Sulfactin Homburg dieselben Resultate erzielt wie mit BAL *Boots*.

Auf diese Weise konnten in einem 3-Tage-BAL-Stoss ungefähr 3—4 mg Kupfer mobilisiert werden, was etwa 5% des gesamten Leberkupfers bei Wilson-Cirrhosen entspricht. Die Ausscheidung des Kupfers, die normalerweise zur Hauptsache über die Galle erfolgt, ist unter der

Autor	Alter	Geschlecht	Dauer der Erkrankung	Rigor	Dysarthrie	Tremor	Torsions-spasmus	Kayser-Fleischer R.	Alkalische Phosphatase	Serumkupfer	Urin-Cu-aus-scheidung unter BAL (minimal maximal) in Gamma	Urin- α -amino-N unter BAL (minimal maxi-mal) in mgr	Therapie	Behandlungserfolge
Cummings	36	m	3 J	?	+	+	+	+	10E	173	200—1800	400—1000	BAL-Kuren 4 1. Tag: 4×4 ml 3 2. Tag: 2×4 ml 3 3. Tag: 2×4 ml 2 4.-6. Tag: 1×4 ml 2 5/6 Lösung s. c.	Besseres Gehen und Sprechen. Muss ernährt werden. Besseres Gehen, Essen, Rasieren. Ist jetzt allein. Tremor unverändert. Muss geflütert werden. Selber essen und kleiden.
	24	m	4 (+)	+	+	+	+	+	14E	203	100—1000	700—1400		
	27	m	5	0	+	+	0	+	?	180	150—400	100—300		
	21	w	6	?	+	+	+	+	?	86	100—200	500—1200		
Denny-Brown	21	w	2	+	+	+	+	+	?	?	?	133—146	Kuren 7 1,5—2 ml 4 sttl. 4 während 24 Std. 5 dann 3—5 Tage 5 Pause, 3 mal wie- 5 derholen. Dann 2 5 mal tägl. 2 ml 5 währ. 10 Tagen	Besserung im Essen, Gehen, Sprechen. Besserung im Essen. Nach Rückfall wieder Besserung. Wieder Rasieren und Essen. Rigor, Essen, Gehen, Sprache besser. Besserung im Schreiben und Gehen.
	37	m	7	?	+	+	+	+	?	?	310—2665	251—533		
	42	m	13	+	+	+	+	+	?	?	?	404—430		
	26	m	6	+	+	+	?	+	?	?	— 552	?		
	47	w	12	?	+	+	?	+	?	?	264—2424	134—232		
Hornbostel	33	w	1	+	+	+	?	+	4.3	79	183—873	vermehrt	2—400 mgr BAL tägl. 7—8 Tage. Monat. wieder- holen	Schrift besser, Salivation ge-ringer. Handfertigkeit gut. Allgemeine Besserung.
	14	w	3	+	+	+	?	+	10	74	214—1470	vermehrt		

Tabelle 5: Zusammenstellung von 11 mit BAL behandelten Fällen aus der Literatur

BAL-Therapie in diesem Sekret nicht erhöht, wogegen der Urinkupfergehalt maximal ansteigt.

Auf die Aminoacidurie hat BAL keinen Einfluss, ebensowenig auf den Glutathiongehalt der Erythrocyten (*Gross, Kirnberger*).

Zimdahl gibt Versuche mit einem Natrium-Polystyren-Sulfonat-Resin an, um die Kupferresorption im Darm, die beim Wilson vermehrt ist, zu hemmen und eine negative Kupferbilanz herbeizuführen.

Schreier denkt an einen möglichen Effekt durch ein «chelating agent» wie Tetraäthylendiaminoessigsäure. Ueber den Wirkungsmechanismus gibt er keine näheren Einzelheiten.

Versuche mit Infusionen von gereinigtem Caeruloplasmin, das nur unter grossen Schwierigkeiten in genügender Menge hergestellt werden könnte, haben bis jetzt wegen der aufgetretenen fieberhaften Schockreaktionen noch zu keinem günstigen Resultat geführt (*Boger*).

In einer neuesten Arbeit schlagen *Zimdahl* und *Hyman* als Dauertherapie eine kupferarme Diät mit intermittierender Resinverabreichung zwischen den Behandlungsperioden mit BAL oder dem «chelating agent» Versen vor, welch letzteres in Dosen von 30—60 mg pro kg Körpergewicht peroral verabreicht wird. Versen ist nicht toxisch, lagert sich im Organismus nicht ab und ist geruchlos und wasserlöslich.

Zusammenfassend

müssen wir das Krankheitsbild der rezessiv vererbten, nicht geschlechtsgebundenen progressiven hepato-lentikulären Degeneration als Ausdruck einer wahrscheinlich angeborenen Stoffwechselstörung sehr komplexer Art auffassen («Inborn error of metabolism» nach *Garrod*). Damit wird aber vorerst nichts zur Klärung der Genese beigetragen.

Die *Kupferstoffwechselstörung* steht zweifellos im Mittelpunkt des Geschehens. Die vermehrte Resorption des Schwermetalls durch die Darmschleimhaut, die pathologisch vermehrte Ablagerung desselben in gewisse Organe, insbesondere in Gehirn und Leber und dort wieder vorwiegend in die Stammganglien und in den Cornealrand, die reichliche Kupferausscheidung im Urin und deren Steigerung unter BAL-Behandlung, sowie endlich das Fehlen oder die Inaktivierung des kupferhaltigen Alpha-Proteins Caeruloplasmin mit seiner oxydase-ähnlichen Enzymwirkung, weisen wohl auf ein in sich geschlossenes Geschehen hin.

Ob aber diesen Einzelsymptomen noch ein übergeordneter Faktor zukommt, oder ob die mangelhafte Caeruloplasminwirkung sowohl Kupferresorption und -ablagerung als auch Kupferausscheidung verursacht, ist noch nicht geklärt. Es wäre denkbar, dass — sei es nun Caeruloplasmin oder ein anderes Protein — ein dem Ferritin analoger, für den

Kupferstoffwechsel verantwortlicher Eiweiss-Enzymkomplex für die Vehikelfunktion ausfällt.

Die Ansicht Zeman's, dass eine chronische Kupfervergiftung der Gewebs-Atmungsenzyme vorliegen könnte, die dann durch dauernde Gewebshypoxie zur Linsenkerndegeneration und zur Lebercirrhose führen würde, stützt sich auf analoge Beobachtungen bei Kohlenmonoxydvergiftung. Cytochrom c sollte deshalb versucht werden.

Die *Aminoacidurie* muss wohl als sicher renalen Ursprungs angesehen werden. Die Tatsache, dass in mehreren Familien von Wilson-Cirrhosen bei phaenotypisch gesunden Individuen Aminoacidurie ohne andere Symptome krankhafter Prozesse gefunden wurde, ferner das Fehlen schwererer Funktionsstörungen der Leber bei Wilson-Cirrhosen — ausser etwa erhöhter alkalischer Phosphatase und verminderter Glucoseverwertung im Belastungsversuch — sprechen sehr für eine extrahepatische Genese. Diese geringgradige Funktionsstörung der Leber ist indessen nicht verwunderlich, wenn man in den histologischen Schnitten das noch reichlich vorhandene gesunde Leberparenchym sieht.

Der normale oder kaum erhöhte Blut-Aminosäurespiegel trotz erhöhter Ausscheidung von α -Amino-N, ferner Aminosäurenbelastungsversuche deuten am ehesten auf eine gestörte tubuläre Nierenfunktion hin. Nicht geklärt ist, ob es sich dabei um eine reduzierte Rückresorption oder um eine mangelhafte Desaminierung in der Niere handelt. Im letzteren Falle könnte ein Mangel an spezifischen Enzymen oder ein Verlust enzymatisch wirkender Aminosäuren in Frage kommen.

Bei der Beurteilung der α -Amino-N-Ausscheidung scheint die molare prozentuale Konzentration im Urin mehr auszusagen als die ausgeschiedene Gesamt-Tagesmenge.

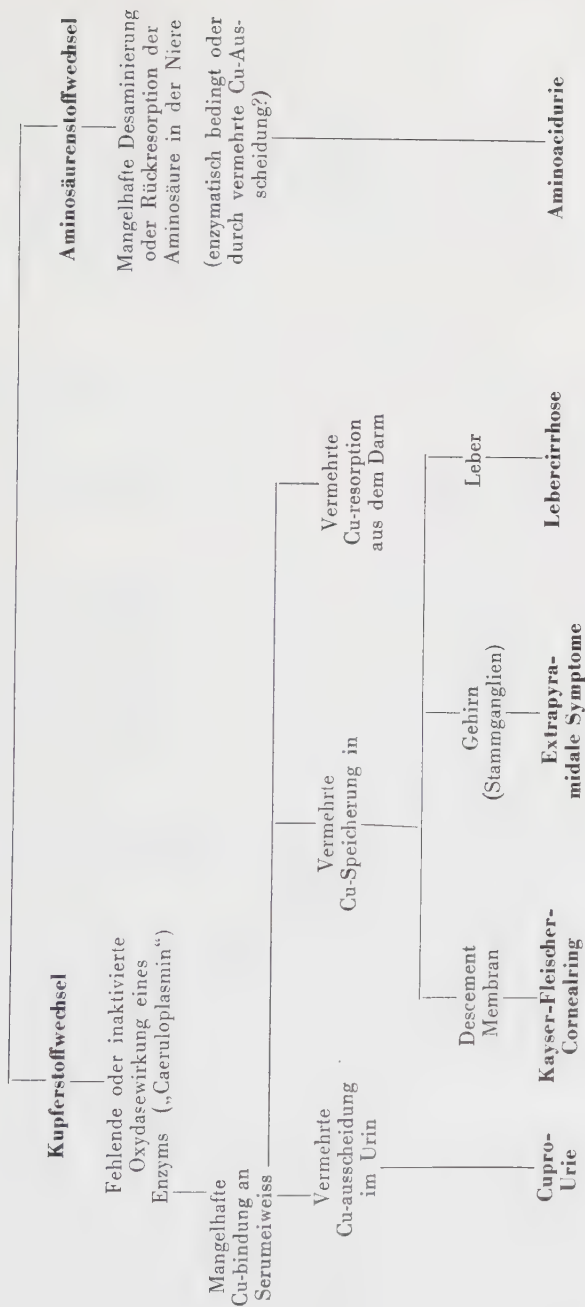
Die *therapeutischen Versuche* zur Eliminierung des gespeicherten Kupfers mit BAL oder ähnlich wirkenden Substanzen und die mögliche Resorptionsverhinderung des Metalles im Darm durch Resine, geben berechtigte Hoffnung, dass bei fortgeschrittenen Fällen eine Besserung und ein Stillstand des Leidens erwartet werden darf, bei früh diagnostizierten Fällen sogar das Auftreten schwerer klinischer Symptome verhindert werden kann. Die *Frühdiagnose* stützt sich auf den Nachweis einer Aminoacidurie, einer verminderten oder fehlenden Oxydaseaktivität («Caeruloplasmin») und beginnender Störungen im Kupferhaushalt.

Ob bei der Behandlung der Wilson-Cirrhose die Ausscheidung des Kupfers durch den Urin das Wesentliche darstellt, oder ob es genügt, das Metall im Gewebe zu binden und zu inaktivieren, wird noch weiter abgeklärt werden müssen. Für die zweite Möglichkeit würde die Tatsache sprechen, dass auch in Fällen mit wenig therapeutisch erhöhter Kupferausscheidung eine eindeutige klinische Besserung eintritt. Dies trifft auch für unseren Fall II zu, bei dem allerdings die Kupfermengen im Urin auch ohne BAL ausgesprochen hoch liegen. Man kann sich auch fragen,

ob vielleicht die Einführung einer SH-Gruppe durch BAL eine mangelhafte Enzymwirkung im Organismus teilweise ersetzen kann.

Vor der Bereicherung der Klinik durch die neuen Erkenntnisse wurde mehrmals die Fehldiagnose eines Morbus Banti gestellt. Die Splenomegalie mit ihrer Einwirkung auf Blutbild und Knochenmark, aber ohne sonstige Befunde, führte zum klinisch und pathologisch-anatomisch sehr umstrittenen Krankheitsbegriff. Die Splenektomie scheint keine direkten nachteiligen Folgen verursacht zu haben; haemorrhagische Diathese, Anaemie und Leukopenie können sich sogar bessern.

Kongenitale, rezessiv vererbte Fehlentwicklung im



Schematische Darstellung der hypothetischen Pathogenese der progressiven hepato-lentikulären Degeneration

Eigene Fälle

Familienanamnese

Die beiden noch lebenden Eltern sowie die 6 übrigen Geschwister unserer beiden Patienten wurden teils zu Hause, teils ambulant in unserer Klinik untersucht.

In der Befragung suchten wir zunächst Symptome *latenter Leberinsuffizienz* zu eruieren. Wir bedienten uns dabei des Schemas von Kalk und legten den Einzelnen folgende Fragen vor:

Appetitlosigkeit — morgendliche Uebelkeit oder Erbrechen — pappiger Geschmack im Mund, besonders morgens — Druck- oder Völlegefühl in der Magen-, Leber- oder Gallenblasengegend — Darmblähungen — kolikartige Schmerzen — Unverträglichkeit von Fetten — unregelmässiger Stuhl (Verstopfung, Durchfälle) — verfärbter Stuhl — Abneigung gegen Rauchen — Alkoholunverträglichkeit — Neigung zu Schweissausbrüchen — Schwindelgefühle — Mattigkeit, leichte Erschöpfbarkeit — Neigung zu Kollaps — Depression — Pessimismus, schlechte Laune — Unfähigkeit sich zu konzentrieren — verstärktes Durstgefühl — Nesselfieber — Hautjucken — Nasenbluten — Nachtblindheit — Geruchsstörungen — andere Störungen.

In der Beantwortung gab der Vater Nasenbluten und Alkoholunverträglichkeit an, die Mutter und die älteste Tochter klagten über Verstopfung, der älteste Sohn hatte 1947 ein Nesselfieber gemacht. Sonst wurden alle Fragen negativ beantwortet.

Die *somatische* Untersuchung zeigte bei keinem der Familienmitglieder neurologische oder abdominelle Symptome einer hepato-lentikulären Degeneration. Makroskopisch konnten wir in keinem Falle einen Cornealring feststellen. Verdächtige wurden an der Spaltlampe näher untersucht.

Die blutchemischen Untersuchungen, soweit sie ambulant durchgeführt werden konnten, ergaben die Befunde, die in Tab. 6 zusammengestellt sind.

In keinem Falle liegen deutlich pathologische Ergebnisse vor. Die alkalische Phosphatase war bei der zweiten Tochter im ersten Untersuch auf 7 E. erhöht, bei der Nachkontrolle ergab sich der normale Wert. Die dritte Tochter zeigt ebenfalls 7 E. alkal. Phosphatase.

Die häuslichen Verhältnisse in der Bauernfamilie sind vorzüglich geregelt und geordnet. Die Nahrung scheint kräftig, kalorien- und abwechslungsreich zu sein. Insbesondere wird kein Kupfergeschirr ver-

wendet, kein Wasser aus Kupferröhren und nur selten Konserven aus Büchsen.

Die geistigen Fähigkeiten scheinen mindestens durchschnittlich, zum Teil überdurchschnittlich zu sein. In nächster Verwandtschaft der Eltern unserer Patienten befinden sich 3 erfolgreiche Akademiker.

In der Ahnentafel liegt keine Blutsverwandtschaft bis zur noch erfassbaren Generation der Urgrosseltern beiderseits vor. Es sind keine Fälle von Wilson-Cirrhose, andern neurologischen, neuro-muskulären oder abdominellen Erkrankungen im Sinne einer heteronymen Vererbung nachweisbar (siehe Ahnentafel).

	Vater	Mutter	Maria	Christine	Stanislaus	Ludwig	Adeline	Venantius
<i>Blut:</i> Gruppen	A:Rh:pos.	A:Rh:pos.	A:Rh:pos.	—	—	—	—	—
Serumeiweiss	6,7 g/o	7,6 g/o	7,15 g/o	7,8 g/o	6,35 g/o	7,5 g/o	7,15 g/o	7,15 g/o
Albumine	59,2 o/o	66,0 o/o	55,5 o/o	57,8 o/o	63,6 o/o	60,3 o/o	58,4 o/o	63,0 o/o
α_1 -Globuline	3,0	4,0	6,6	3,2	3,6	6,7	6,8	4,3
α_2 -Globuline	7,5	5,4	9,3	7,5	9,2	8,4	10,8	8,6
β -Globuline	12,9	10,0	11,9	10,1	10,8	11,2	11,7	10,7
γ -Globuline	17,4	14,6	16,7	21,4	12,8	13,4	12,3	13,4
Bilirubin	0,6 mg/o	0,5 mg/o	1,1 mg/o	0,4 mg/o	2,0 mg/o	0,5 mg/o	0,4 mg/o	0,6 mg/o
Phosphate anorg.	3,6 mg/o	4,7 mg/o	3,5 mg/o	3,8 mg/o	3,5 mg/o	3,4 mg/o	4,4 mg/o	3,2 mg/o
Alkal. Phosphatase	2,4 E	4,3 E	1,9 E	2,2 E	2,9 E	2,1 E	7,0 E	2,0 E
Kephalin-Cholesterin	negativ	negativ	negativ	+++	negativ	negativ	negativ	++
Weltmann	0,25 o/o	0,20 o/o	0,3 o/o	0,25 o/o	0,25 o/o	0,25 o/o	0,3 o/o	0,4 o/o
Cadmium	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	(+)	negativ	negativ
Prothrombinkonz. n. Quick	90 o/o	90 o/o	75 o/o	80 o/o	100 o/o	80 o/o	80 o/o	90 o/o
Faktor V				55 o/o				100 o/o
Faktor VII	120 o/o	120 o/o	95 o/o	75 o/o	100 o/o	100 o/o	95 o/o	100 o/o
Prothrombin	80 o/o	80 o/o	100 o/o	100 o/o	80 o/o	100 o/o	90 o/o	90 o/o
Antithrombin	15/15	15/15	15/15	13/13	16/15	16/15	16/15	14/14
Faktor X	normal	normal	l. vermind.	normal	normal	normal	l. vermind.	normal

Differentialblutbild:									
Stabkernige	4,0	8,0	16,0	9,5	17,5	9,5	9,0		
Segmentkernige	49,5	41,0	56,5	50,5	50,0	49,5	49,0		
Eosinophile	1,5	—	0,5	4,0	2,0	1,0	4,0		
Basophile	1,5	0,5	—	1,0	—	0,5	2,0		
Monocyten	8,0	3,5	5,5	6,5	7,5	8,0	7,0		
Lymphocyten	35,5	47,0	21,5	28,5	23,0	31,5	29,0		
Plasmazellen	—	—	—	—	—	—	—		
Thrombocyten	mässig	reichlich	reichlich	reichlich	reichlich	reichlich	reichlich		
Serumkupfer	110,1 _γ °/°	115 _γ °/°	150 _γ °/°	100,9 _γ °/°	146 _γ °/°	124,1 _γ °/°	128 _γ °/°		
<i>Urin:</i>									
Bilirubin	—	—	—	—	—	—	—		
Urobilinogen	(+)	—	—	—	+	—	—		
Urobilin	(+)	(+)	+	—	(+)	—	—		
α-Amino-N	0,435	0,44	0,66	—	0,675	0,705	—		
mg/24 Std.	122	185	157	—	170	118	—		
Kayser-Fleischer-Ring	—	—	—*	—	—*	—	—*		

* an Spaltlampe nachgeprüft

Tabelle 6: Blut- und Urinbefunde der Familienangehörigen

A. VORGESCHICHTE BIS ZUM ERSTEN KLINIKAUFENTHALT

Fall 1:

1. Anamnese:

1943 Gelbsucht, 1945 Masern, 1945 Beinfraktur links. Vom 24. 5. 51 bis 18. 8. 51 hospitalisiert wegen «Milztumor unbekannter Genese». Einweisung wegen Verdacht auf akute Appendicitis. Feststellung eines Milztumors von 10/22cm. Pat. gibt an, dass er 6 Monate vorher einen Schlag in den linken Oberbauch erhalten habe. Keine neurologischen Symptome. Wegen zunehmender Anaemie. Leukopenie mit hyperplastischem Knochenmark denkt man an eine bland verlaufende Milzvenenthrombose mit mächtigem Milztumor. Die Milzbiopsie lässt eine Leukaemie und ein Lymphogranulom als unwahrscheinlich ausschliessen. Am 17. 7. 51 *Milz-exstirpation*. Die Milz wiegt 810 g ohne ausgepresstes Blut. Bei der Operation stellt man eine eher kleine Leber fest, die auf der Ober- und Unterfläche «kleine bis mittelgrosse, höckrige, teils blaudurchscheinende, tumorähnliche Gebilde zeigt, die sich aber eher weich anfühlen, wie die ganze übrige Konsistenz der Leber eher vermindert erscheint». Entnahme eines Leberstückchens. Postoperativer Verlauf ungestört.

2. Pathologisch-anatomischer Befund von Milz und Leber (Prof. Berblinger)*

a) *Milz*: Einzelne Lymphknötchen sind vorhanden. Für das Lebensalter sind diese je doch spärlich. In den grossen Gefässen am Hilus weder in der Vene noch in der Arterie Thrombenmassen. Am Endothel der Venenwand keine Aktivierung wie Endothelwucherung.

Pulpa: In der Pulpa sieht man die Sinus. Die Pulpa ist spärlich. In den Sinus sind die Stabzellen gut erkennbar. Bei spezieller Färbung für elastische Fasern und Bindegewebsfasern findet man eine Zunahme des groben Bindegewebes um die Gefässe und in den Trabekeln. Die Gitterfasern um die Sinus sind deutlich entwickelt, verbreitert. In der Peripherie der Follikel ist auch eine stärkere Entwicklung dieser Fasern festzustellen. Man kann nach dem anatomischen Bild sagen, das Blut der Milz befinde sich hauptsächlich in den Sinus und nicht im freien Anteil des Milzfilters. Leukaemie ist auszuschliessen, ebenso eine Milztuberkulose und eine Milzvenenthrombose mit Splenomegalie. Die Splenomegalie passt am ehesten in den Symptomenkomplex des Morbus Banti. Die Aetiologie lässt sich rein durch die Milz- und Leberuntersuchung nicht feststellen. Die einzelnen Stellen sind im Bau nicht gleich. Die Pulpa ist bald mehr fibrös, zellarm, bald zellreicher.

b) *Leberstück*: Bei der Fettfärbung sieht man an den Leberstückchen eine staubartige Einlagerung von sudanfärbbarem Fett in die Leber-

* Herr Prof. Berblinger vom Path.-anat. Institut Davos hat uns Präparate und Bericht freundlicherweise zur Verfügung gestellt, wofür wir ihm bestens danken.

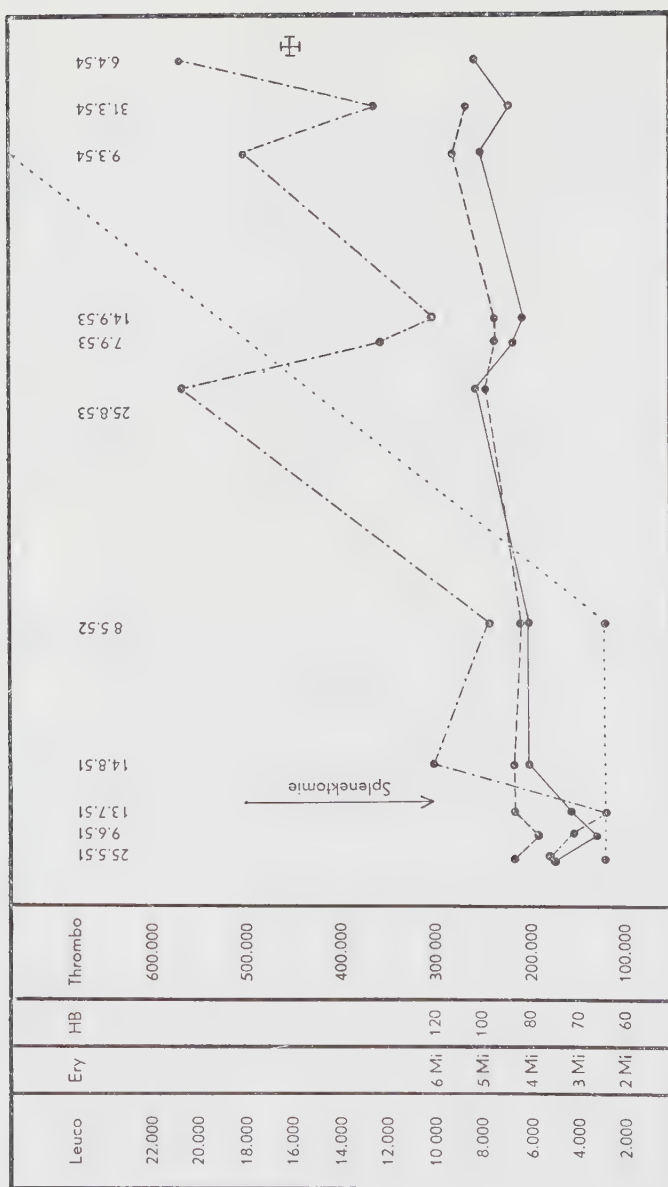


Fig. 1: Einfluss der Splenektomie auf das periphere Blutbild bei Fall I

HB :
 Ery :
 Leuco :
 Thrombo :

epithelien. Zum Teil ist die Fettanhäufung auch reichlicher. Eine cirrhoseartige Veränderung ist nicht vorhanden. Im Zwischengewebe kleine entzündliche Infiltrate aus Histiocyten und Lymphocyten. In der Leberkapsel Lymphocytenanhäufung. Die Gallengänge sind unverändert. An den Leberepithelien keine Zerfallsvorgänge. Die Kapillaren sind im allgemeinen eng.

c) *Blutbildveränderung* nach der Milzexstirpation: Fig. 1.

3. *Weiterer Verlauf*: Vom 8. 5. 52 bis 17. 5. 52 Spitalaufenthalt wegen Tonsillitis chronica und Hyperplasie der Tonsillen. Pat. gibt an, dass die Mandeln in letzter Zeit grösser geworden seien und dass sie ihn beim Atmen und Sprechen stören. Am 9. 5. 52 Tonsillektomie. Postoperativer Verlauf komplikationslos. Die histologische Untersuchung ergibt eine Tonsillitis chronica.

Vom 12. 3. 53 bis 28. 3. 53 nochmals klinische Untersuchung. Man stellt bereits extrapyramidale Störungen wie Intentionstremor und Hemiatetose fest. Reflexbild normal. Sensibilität intakt. Kein Nygastmus, keine skandierende Sprache.

Die Leber war derb, nicht vergrössert. Leberfunktionsprüfungen ergaben keine pathologischen Befunde. Verzicht auf Laparoskopie wegen reichlich peritonealen Adhaesionen. Liquor: leichte Erhöhung des Gesamteiweisses. Vermutungsdiagnose: hepato-lentikuläre Degeneration Wilson, jedoch fehlte der Kayser-Fleischer'sche Ring. Zudem vermisste man die Heredität, da der Bruder keine entsprechenden neurologischen Zeichen aufwies.

B. AUFENTHALT IN DER NEUROLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZÜRICH

vom 24. 8. 53 bis 15. 9. 53

1. *Anamnese* nach Angaben der Schwester des Patienten: Pat. soll sich normal entwickelt haben wie seine Brüder. War geistig stets unauffällig, tüchtiger Schüler, der 3 Jahre die Sekundarschule besucht habe. Seit Beginn des Jahres 1952 sei er im Schreiben durch Zittern stark behindert und in seinen übrigen Leistungen etwas zurückgeblieben, mit Ausnahme des Rechnens. Das Zittern soll im Winter 1951-52 begonnen haben. Das Sprechen, das vor der Tonsillektomie allmählich schwieriger wurde, soll sich nach derselben noch verschlimmert haben. Im Laufe der Monate August—September 1953 habe ihr Bruder an Gewicht abgenommen. Seit der Milzexstirpation habe er auch nicht mehr viel gewachsen.

Dem Patienten selbst fiel in den letzten Monaten der reichliche Speichelfluss auf. Zudem habe er seit ungefähr 6 Monaten Miktions-

beschwerden, im Sinne einer starken Auslösungsverzögerung. Ferner klagt er über zunehmende Verstopfung.

2. Befund:

a) *Allgemeinstatus*: 158 cm grosser, 47,5 kg schwerer, etwas dysplastischer Jüngling.

Kopf: schmales Gesicht mit relativ hoher Stirne und ziemlicher langer Nase, etwas starkem Unterkiefer, Gesichtsausdruck eher steif, im ganzen noch recht kindlich.

Augen: Skleren weiss, Konjunktiven gut durchblutet.

Mund: oben Teilprothese, unteres Gebiss mangelhaft, erhaltene Zähne gut. Etwas schwere, breite Zunge mit stark hervortretenden Papillen. Tonsillektomienarben. Gaumen- und Rachenschleimhaut normal durchblutet.

Ohren und Nase: äusserlich o. B.

Hals: Thyroidea nicht vergrössert. Keine vergrösserten Lymphknoten.

Thorax: Lungen und Herz zeigen keine pathologischen Befunde.

Abdomen: Leber nicht vergrössert, Druckschmerz paramedian rechts oben.

Genitale: leichte Phimose, sonst normal entwickelt.

Extremitäten: Muskulatur wenig entwickelt, jedoch nicht unter dem Rahmen des Allgemeinzustandes. Grosse Füsse (Schuhnummer 41). Etwas gedunsene livide Hände. Haut im ganzen etwas spröde und trocken.

b) *Neurostatus*:

Hirnnerven:

I. Kaffee beidseits gerochen und erkannt.

II. Visus im Laufe der letzten Jahre stark abgenommen. Pat. könne nicht mehr gut lesen. Gesichtsfeld bei grober Prüfung nicht eingengt.

Fundus: kein pathologischer Befund.

III., IV., VI. kein Nystagmus, keine Augenmuskelparesen. Pupillen mittel, rund, isokor, mit prompter Reaktion auf Licht und Convergenz.

V. sensibler und motorischer Ast o. B.

VII. willkürlich o. B. Etwas steife Mimik.

VIII. Armbanduhr beidseits auf 20 cm gehört.

IX. Geschmack nicht gestört.

X. Phonation in Ordnung. Keine Schluckbeschwerden. Gaumen- und Rachenreflexe lebhaft.

XI. Sternocleido und Trapezius normal.

XII. Zunge gerade herausgestreckt, gut beweglich. Sprache abgehackt, skandierend und schlecht artikuliert.

Obere Extremitäten:

Trophik: etwas gedunsene, livide Hände, nicht feucht. Alle Finger laufen stark konisch nach vorne aus. *Tonus* der Muskulatur ist schwer zu beurteilen: anfänglich noch relativ lockere Muskulatur, aber schon nach kurzer Zeit spannt Pat. sehr stark, links mehr als rechts.

Motilität: periodisch, hauptsächlich bei Intention auftretende ausführende Bewegungen der Hände und Vorderarme, rechts mehr als links, fast choreatiform; dazwischen bleiben beide Hände wieder ruhig. Pat. hat die Gewohnheit, beide Hände fest aneinander oder gegen den Körper zu drücken, offenbar um das Zittern, resp. diese choreatiformen Bewegungen zu unterdrücken. Feinere Bewegungen, wie Fingerspiel, rasches Schliessen der Hand, gelingen sehr schlecht. Auch Diadochokinese ist beidseits sehr mangelhaft, besonders links. Grobe Bewegungen gelingen gut. Rohe Kraft überall ungestört.

Positionsversuch: ohne Absinken, mit massivem, grobschlägigem Tremor, besonders rechts.

Finger-Naseversuch: mit starkem Intentionstremor rechts, mässigem links.

Reflexe: Biceps und Triceps eher schwach, seitengleich. Trömaer und Knipsreflex negativ.

Sensibilität: für Berührung, Schmerz, Temperatur sowie Lagesinn, Pallaesthesiae intact, eher gesteigert.

Stamm: Bauchdeckenreflexe lebhaft, seitengleich. Cremasterreflex lebhaft, seitengleich. Keine Sensibilitätsstörung.

Untere Extremitäten: Tonus beidseits eher herabgesetzt. *Trophik* dem Allgemeinzustand entsprechend. *Motilität* und rohe Kraft normal.

Positionsversuch: ohne Absinken, ohne Tremor.

Kniehackenversuch: anfänglich leicht unsicher, dann zielsicher.

Lasègue negativ.

Sensibilität: für Berührung, Schmerz und Temperatur sowie Lagesinn und Vibrationsempfindung, Zahlenlesen normal. Eher hypersensibel.

Reflexe: Patellar- und Achillessehne: seitengleich, wenig lebhaft. Fusssohlenreflex: beidseits plantar. Gordon, Oppenheim, Rossolimo beidseits negativ.

Gehen und Stehen: Romberg negativ. Normalgang etwas steif und breitspurig. Strichgang ordentlich. Fersen- und Zehengang unauffällig. Blindgang ordentlich, ohne Abweichen nach lateral. Einbeinstand beidseits unmöglich.

Lumbalpunktion: (24. 8. 53). Druck: 100 mm. Queckenstedt: bis 190 mm. Liquor klar, Nonne negativ, Pandy positiv + + +. Zellen: 4/3.

c) **Diagnose:** Herr Prof. Minkowski diagnostiziert auf Grund der neurologischen Zeichen und des Vorhandenseins eines Kayser-Fleischer'schen Cornealringes einen Morbus Wilson.

d) *Die Spaltlampenuntersuchung* (Dr. Cagianut) in der Universitäts-Augenklinik bestätigt die Einlagerung von Kupfer in die Descemet'sche Membran.

e) *Weitere Befunde* finden sich später unter «Laboratoriumsbefunde». Der Pat. verbringt den Winter 1953/54 zu Hause.

C. AUFENTHALT IN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZÜRICH (8. 3. 54)

Die Zwischenanamnese der Angehörigen ergibt, dass keine interkurrenten Komplikationen eingetreten seien; dagegen hätten sich die Nervenstörungen verschlimmert. Die Sprache sei undeutlicher geworden.

a) *Die neurologische Kontrolluntersuchung ergibt:*

Hirnnerven: etwas steife Mimik, Phonation: Patient gibt nur von Zeit zu Zeit einen mehr oder weniger verständlichen Laut von sich, oft auch halblautes Stöhnen. Einzelne Laute wie a, o, i, e werden deutlich nachgesprochen. Das Sprachverständnis ist gut erhalten, dagegen besteht eine fast vollständige «motorische Aphasie».

Obere Extremitäten: Sie werden während der Untersuchung auf dem Tisch meistens in stark spastischer Haltung an den Thorax gedrückt, wobei die rechte Hand in der Regel das Kinn krampfhaft umgreift. Beim passiven Versuch, den Krampf zu überwinden und die Arme zu strecken, nimmt der Spasmus noch zu, kann aber doch mit einigem Kraftaufwand überwunden werden. Es handelt sich dabei um einen Spasmus wie bei einer üblichen Halbseitenlähmung, weniger wie bei einem Parkinson; jedenfalls besteht auch kein Zahnradphänomen. Am rechten Arm ist der Spasmus deutlich stärker als links. Von Zeit zu Zeit löst sich dieser Spasmus ganz spontan und für kurze Zeit, besonders links. Patient kann aktiv auch den linken Arm manchmal strecken, was rechts kaum je ganz gelingt. Faustschluss und Fingerstrecken gelingen beidseits mit ziemlicher Kraft.

Die Reflexe sind bei der starken Anspannung der Muskulatur kaum auslösbar, fragliche leichte Kontraktion des Triceps ohne lokomotorischen Effekt. Trömner und Knipsreflex beidseits negativ.

Sensibilität: Spitz wird überall gut wahrgenommen. Ob auch Berührung und Vibrationen wahrgenommen werden, lässt sich nicht sicher feststellen, da der Patient auf Fragen kaum anspricht. Lagesinn der Finger gut.

Trophik: Kräftige Arme und Hände. Eher lange, nach distal stark konisch auslaufende Finger. Leichte Akrocyanose.

Stamm: Bauchmuskulatur kontrahiert sich beidseits kräftig, manchmal ist sie aber auch wieder ziemlich schlaff und entspannt. Bauchdeckenreflexe sind beidseits lebhaft, seitengleich. Cremasterreflex lebhaft.

Untere Extremitäten: Während der Patient auf dem Untersuchungstisch liegt, hebt er immer wieder von Zeit zu Zeit die Beine, vor allem das

rechte, in stark spastischer Haltung in die Höhe, wobei das rechte Bein einen mittel- bis grobschlächtigen Tremor aufweist. Obwohl das rechte Bein eher stärker angezogen wird, ist der rechte Fuss ziemlich schlaff, während der linke deutlich spastisch und oft in Spitzfussstellung gehalten wird. Die Befunde wechseln allerdings ziemlich stark. Aktive Bewegungen der Beine und Füße gelingen nur in sehr geringem Masse und sehr langsam. Passiv sind alle Gelenke frei; es besteht aber beidseits ein wechselnd starker Spasmus. Auch hier besteht kein Zahnradphänomen.

Sensibilität: intakt.

Reflexe: Patellar: schwach, seitengleich. Achilles: mässig lebhaft, links etwas deutlicher. Fusssohlenreflex: beidseits stark plantar. Rosso-limo, Gordon, Oppenheim: beidseits negativ.

Gehen: kurzschrittig, steif, sehr unsicher, mit unsystematischer Falltendenz, am ehesten aber doch nach vorn.

Vergleichende Elektroencephalogramm-Befunde:

EEG vom 25. 8. 1953: Diffuse Dysrhythmie. Leichter Verdacht auf das Vorliegen einer Epilepsie (fokale Zacken zentral bis postzentral, in Ruhe nur rechts, bei Hyperventilation beidseits).

EEG vom 12. 3. 1954: Wegen dauernder Verkrampfung des Patienten ist der Kurvenverlauf stark gestört und die Artefakte erlauben keinen Vergleich.

Elektro-Myogramm vom 13. 9. 1953: In 3 Ableitungen können keine stummen Ruhe-EMG erhalten werden, da sich dauernd kleine Potentiale aufzeichnen, oft rhythmisch wiederkehrend, doch in Form und Frequenz dauernd variierend, im Gegensatz zum Parkinsonismus.

Bei maximaler Intention kommt es zu groben spitzig deformierten Potentialausschlägen, die photographisch nicht mehr festgehalten werden können.

b) Röntgenologische Befunde:

Thorax: normaler Lungen- und Herzbefund.

Becken: beidseits noch Epiphysenfugen an der Crista iliaca.

Schädel: kein Anhaltspunkt für Hirndruck. Die Sella ist normal konfiguriert.

Nasenbenhöhlen: deutliche Verschattung der linken Stirnhöhle, Kieferhöhle, der Siebbeinzellen sowie der linken Keilbeinhöhle.

c) *Herz-Kreislaufsystem:* Puls regelmässig, Tachykardie um 90—100/Min. Blutdruck 110/70 mm Hg. Das im Schlafzustand aufgenommene EKG ergibt Sinusrhythmus ohne pathologische Befunde.

d) *Abdomen:* Leberdämpfung 8 cm. Kein Ascites.

e) Verlauf und Therapie:

Ab 29. 3. 54 wird der Patient zunehmend apathisch. Die Temperatur wird subfebril, die Tachykardie oszilliert um 110/Min. Der Versuch mit

einer BAL-Kur, 100 mg/die, kann den zunehmenden Zerfall nicht aufhalten. Die hochfebrile Temperatur findet keine Erklärung: keine Lungenherde, Urogenitaltrakt in Ordnung, Blutkulturen und Agglutinationen ergeben negative Resultate. Das EKG zeigt eine diffuse Myokardschädigung an (Myokarditis?). Trotz Antibiotica und Herzkreislaufstimulation kommt der Patient am 7. 4. 54 im terminalen Herzkreislaufversagen ad exitum.

Die Autopsie ergibt folgende Befunde: (Prof. Lüthy, P.-D. Dr. Hedinger)

Gehirn: Auf Schnitt ist der Feuchtigkeitsgehalt etwas vermehrt. Die Rinde ist scharf vom Mark abgesetzt. Der Blutgehalt ist mittelmässig. Es zeigen sich nirgends Höhlen oder andere Defekte. Die Ventrikel sind mässig erweitert. Es fällt sogleich auf, dass das Caput nuclei caudati auf beiden Seiten etwas zu gering entwickelt ist; auch das Putamen ist ziemlich schmal. Die Farbe des letzteren ist besonders links dunkel und leicht gefleckt.

Histologisch zeigt sich eine erhebliche Entmarkung des Striatums. Nebst grossen Ganglienzellen mit teilweiser Einlagerung von Pigmentfettkörnern, kleinen Ganglienzellen, Astrocyten und Hortegazellen, finden sich in grosser Zahl die typischen Alzheimer Gliazellen I und II. Die Kerne der ersteren sind sehr gross, dunkel, polymorph, diejenigen der zweiten heller, etwas grösser als Astrocytenkerne, oft eckig oder gebuchtet. Daneben finden sich alle Uebergänge zwischen den beiden Formen.

Leber: Die makroskopisch deutlich verkleinerte Leber, mit der typischen grobknotigen Oberfläche, zeigt im histologischen Schnitt eine grobanuläre Lebercirrhose mässigen Grades. Das Parenchym scheint wenig verändert. Vereinzelt grössere Leberzellkerne. Stadler'sche «Glykogenkerne» konnten nicht festgestellt werden. Keine Eisenablagerung.

Herz: Diffuse toxische Myocardverfettung ohne Zellinfiltrate.

Lungen: Es besteht ein Lungenödem. Bronchopneumonische Herde frischeren Datums. Vereinzelt sind periphere Lungenembolien sichtbar. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Aspirationspneumonie.

Nieren: Eine erste Ueberprüfung der Schnitte zeigte keine besonderen Befunde.

Knochen: Keine speziellen Veränderungen.

Tabelle 7 zeigt die in verschiedenen Organen gefundenen Kupfermengen.

	Grosshirn	Kleinhirn	Stammganglien	Leber	Galle	Wirbelsäule
Cu	48 (1-6)	57	58	64 (3-13)	6	2 (1-6)
Fe	16	17	19	25	35	6

Tabelle 7:

Kupfer- und Eisengehalt verschiedener Organe von Fall I in γ pro 1 gr feuchtes Gewebe (oder in mgr pro 1000 gr Organ). Vergleiche hiezu Tab. 1 und 2.
Die Zahlen in Klammern geben die Normalwerte nach Gerlach an.

Fall II

A. AUFNAHME IN DIE NEUROLOGISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK AM 31. 8. 1953

1. *Anamnese:* Nach Angaben der Schwester sei der 14-jährige Patient immer ein ausserordentlich kräftiger und gesunder Knabe gewesen. Als Schüler war er einer der intelligentesten und grössten. Nach 6 Jahren Primarschule hätte er im Herbst 1953 die Aufnahmeprüfung in die Realschule bestehen sollen, da er später studieren wollte.

Im Winter 1952/53 sei in der Schule aufgefallen, dass der Patient etwas nachlässig, und vor allem die Schrift schlechter und unregelmässiger wurde (siehe Photokopie). Der Knabe «habe keinen Halt mehr in der rechten Hand»; auch habe der Zug in der Schrift nachgelassen und er mache nur mehr Punkte. Gleichzeitig habe sich auch die Sprache verändert: sie sei undeutlich geworden, der Knabe spreche sehr hastig. Ferner falle beim Gehen auf, dass der Patient in den letzten Monaten etwas gebückt und kleinschrittig herumgehe. Der Patient selbst gibt an, dass er seit einigen Wochen an starkem Speichelfluss leide. Der Appetit und der Schlaf seien gut wie früher.

2. *Befund:*

a) *Allgemeinstatus:* 152 cm grosser, 41,8 kg schwerer Knabe in gutem Ernährungs- und Allgemeinzustand.

Haut: gut durchblutet, guter Turgor, mit gesunden geröteten Wangen, keine Akrocyanose.

Kopf: frei beweglich, Valleix'sche Punkte indolent.

Augen: Skleren weiss, Konjunktiven gut durchblutet. Angedeuteter Kayser-Fleischer'scher Ring beidseits.

Mund: kräftiges, gut saniertes Gebiss. Zunge erscheint breit und schwer. Tonsillen mittelgross, ziemlich stark zerklüftet. Mund- und Rachenschleimhaut gut durchblutet.

Auffallend ist der starke Speichelfluss.

Hals: keine vergrösserte Thyreoidea.

Thorax: gut entwickelt, symmetrische Beatmung.

Lungen: keine pathologischen Befunde.

Herz: Aktion regelmässig. Töne rein. Frequenz um 84/Min, Blutdruck 100/70 mm Hg.

Abdomen: Bauchdecken weich.

Leber: der untere Leberrand liegt in der Medioclavicularlinie etwa 2 Querfinger oberhalb des Rippenbogens.

Milz: der untere Pol ist am Rippenbogen palpabel.

Genitale: noch keine Schambehaarung. Äusseres Genitale in Entwicklung.

Extremitäten: grosse Füße Senkfuss beidseits. In Rückenlage wird das rechte Bein deutlich nach aussen rotiert, während das linke ungefähr in Normalstellung gehalten wird.

Wirbelsäule: Linksskoliose und leichte Kyphose der Lendenwirbelsäule.

b) Neurologischer Befund:

Hirnnerven:

- I. Kaffee wird beidseits gerochen und erkannt.
- II. Visus subjektiv gut. Bei grober Prüfung keine Störung des Gesichtsfeldes. Fundus: Papillen beidseits scharf begrenzt, normal gefärbt. Gefässe intakt.
- III, IV, VI. Keine Augenmuskelparesen. Patient konvergiert schlecht. Es ist auch schwierig, die Augen in die Extremstellungen zu bringen, da der Patient immer wieder davon abweicht.
- V. Sensibel und motorisch in Ordnung. Cornealreflexe beidseits lebhaft.
- VII. Mimisch und willkürlich intakt. Mienenspiel im ganzen nicht sehr lebhaft.
- VIII. Gehör bei grober Prüfung beidseits nicht gestört.
- IX. Keine Geschmacksstörungen.
- X. Keine Schluckstörungen, Phonation nicht gestört.
- XI. Sternocleido und Trapezius intakt.
- XII. Zunge wird gerade herausgestreckt und ist nach beiden Seiten gut beweglich. Kein Tremor.

Sprache: ist abgehackt, skandierend. Es ist dem Patienten kaum möglich, einen zusammenhängenden Satz fliessend zu sprechen. Es kommen stossweise einzelne Wörter oder Wörtergruppen heraus.

Obere Extremitäten: Trophik normal, Tonus beidseits erhöht, links mehr als rechts, vor allem, wenn man einigemal hintereinander prüft.

Motilität: kraftmässig gut erhalten. Feinere und schnellere Bewegungen, besonders mit den Fingern, können aber nur ganz ungeschickt und langsam ausgeführt werden, so vor allem auch die Diadochokinese. Das Knöpfeschliessen ist beidseits äusserst mühsam und umständlich. Patient kann sich auch kaum mehr selber anziehen.

Schriftproben von Fall II

viu una. Ella havers gu queidas d'im de
anseuls. Mo nus vegls essan sepostai
en im nudi, ils anseuls enamuet, mo
sas testas amora per seduslar cum mo

Herbst - Winter 1952/53

Der Schüler, der gut lernt, ist fleissig
Il giat, il qual e si he finierstra e abso
Il giat che e se

Frühjahr 1953

Name: _____

Guinea 1755 21
Guinea 1755 21

1- 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2706 2707 2708 2709 2710 2711 2712 2713 2714 2715 2716 2717 2718 2719 2720 2721 2722 2723 2724 2725 2726 2727 2728 2729 2730 2731 2732 2733 2734 2735 2736 2737 2738 2739 2740 2741 2742 2743 2744 2745 2746 2747 2748 2749 2750 2751 2752 2753 2754 2755 2756 2757 2758 2759 2760 2761 2762 2763 2764 2765 2766 2767 2768 2769 2770 2771 2772 2773 2774 2775 2776 2777 2778 2779 2780 2781 2782 2783 2784 2785 2786 2787 2788 2789 2790 2791 2792 2793 2794 2795 2796 2797 2798 2799 2800 2801 2802 2803 2804 2805 2806 2807 2808 2809 2810 2811 2812 2813 2814 2815 2816 2817 2818 2819 2820 2821 2822 2823 2824 2825 2826 2827 2828 2829 2830 2831 2832 2833 2834 2

Under the 1/2
Shore 1/2

Herbst 1953

1

Frühjahr 1954

Finger-Naseversuch: beidseits leicht ataktisch, links etwas mehr als rechts. Positionsversuch: ohne Absinken, ohne Tremor.

Sensibilität: für alle Qualitäten, Lagesinn, Stereognose, Zahlenlesen, Vibrationsempfindung intakt.

Reflexe: eher schwach, ohne Seitendifferenz. Trömner und Knipsreflex negativ.

Abdomen: Bauchdeckenreflexe und Cremasterreflex mässig lebhaft, seitengleich. Sensibilität intakt.

Untere Extremitäten: Trophik normal. Tonus am linken Bein kaum, am rechten deutlich erhöht.

Motilität: kraftmässig intakt. Feinere Bewegungen, wie Bewegungen der Zehen, sind kaum möglich.

Positionsversuch: ohne Absinken, ohne Tremor. Kniehackenversuch: leicht ataktisch.

Sensibilität: für Lagesinn, Pallaesthesie und übrige Qualitäten intakt.

Reflexe: Patellar links mässig, rechts eher lebhaft. Achilles: rechts lebhafter als links. Fusssohlenreflex: links sehr stark plantar, rechts etwas weniger ausgesprochen. Insbesondere macht die Grosszehe rechts nicht ausgiebig mit, sondern bleibt in Mittelstellung.

Rossolimo, Gordon, Oppenheim negativ.

Gehen und Stehen: Romberg negativ. Gewöhnlicher Gang ist etwas schwerfällig. Patient sinkt leicht in die Knie. Strichgang geschieht mit deutlichem Uebertreten und wirkt unsicher. Zehen- und Fersengang ordentlich. Blindgang unsicher, mit leichter Tendenz zu Abweichung nach rechts. Einbeinstand ist beidseits unmöglich, besonders rechts.

Lumbalpunktion (2. 9. 1953): Druck 125 mm, Queckenstedt bis 320 mm. Liquor klar. Nonne negativ, Pandy positiv ++, Zellen: 7/3.

c) Die *Spaltlampenuntersuchung* bestätigt die Einlagerung von Kupfer in die Descemet'sche Membran beidseits.

Die **Diagnose** der progressiven hepato-lentikulären Degeneration ist klar. Weitere Befunde finden sich später unter «Laboratoriumsbefunde». Der Patient verbringt den Winter 1953/54 zu Hause.

B. EINTRITT IN DIE MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK ZÜRICH AM 8. 3. 1954

Nach Angaben der Angehörigen blieb der Allgemeinzustand des Patienten bis Ende Dezember 1953 ordentlich. Seither trat deutliche Verschlechterung ein, indem der Patient nicht mehr allein essen könne,

nicht imstande sei, Treppen zu steigen, da der «Rücken nicht mehr halte». Beim Anfassen von Gegenständen lasse er sie häufig fallen.

a) Die neurologische Kontrolluntersuchung ergibt:

Massive Verschlechterung gegenüber dem Befund vom September 1953.

Sprache: Der Patient kann jetzt nur noch einzelne Wörter hervorbringen, die jedoch stark verwaschen und schlecht verständlich klingen. Nur von Zeit zu Zeit gelingt ihm ein etwas komplizierteres Wort, z. B. bei der Prüfung der Pallaesthesia: «es zitteret». Dabei versteht der Knabe offensichtlich alles, was man zu ihm sagt und hat alle früher gesehenen Personen sofort wieder erkannt. Er fragt auch nach Leuten, die ihn vor einigen Monaten gepflegt haben und nicht mehr hier sind. Der früher offensichtlich recht intelligente und aufgeweckte Patient wirkt jetzt wegen seiner steifen, wenig modulationsfähigen Mimik und dem häufigen Lachen zwar nicht debil, aber doch nicht mehr so differenziert wie noch vor 6 Monaten.

Psyche: Auffällig ist der abrupte Wechsel zwischen seinem fast noch kindlichen, unbeschwerten Wesen und der plötzlichen Verfinsterung seines Gesichtsausdruckes, die fast etwas unheimlich anmutet und die aber meistens nur wenige Sekunden andauert. Manchmal hat man den Eindruck, dass der Patient die Schwere seines Zustandes irgendwie ahnt. Vielleicht spielen auch gewisse Pubertätsvorgänge eine Rolle.

Während der Untersuchungstösst der Patient dauernd leichte Seufzer aus, eine Art «Jömmmerle». Selten ist er ganz still. Ebenso schnalzt er mit seiner Zunge häufig. Es scheint, dass dies oft unwillkürlich erfolgt. Man kann dieses Geräusch bei ihm auch beobachten, wenn er sich auf etwas anderes zu konzentrieren scheint.

Motilität: Auf dem Untersuchungstisch wälzt sich der Patient fast ununterbrochen hin und her, vorwiegend aber nach links, klammert sich gerne mit dem linken Arm am Rande des Untersuchungstisches fest, hält dann die rechte Hand an die Brust oder die linke Halsgegend gepresst. Von Zeit zu Zeit zieht er beide Beine an, hält diese in der Luft, links eher intensiver als rechts. In diesen Momenten sind die Beine stark verkrampft und gespannt. Auch die Arme verkrampfen sich noch mehr. Beim Versuch, den Widerstand zu überwinden, wird dieser nur noch grösser, und zwar handelt es sich um einen federnden, nicht harten Widerstand; es besteht auch kein Zahnradphänomen. Bei starkem Durchdrücken des Armes klagt der Knabe über Schmerzen.

Hirnnerven: Gegenüber dem Befunde vom September 1953 hat sich nichts Wesentliches geändert. Die Convergenz ist noch weniger gut prüfbar als damals, da der Patient sich nicht zu konzentrieren scheint. Der Speichelfluss ist stärker geworden.

Reflexe: Biceps, Triceps schwer zu prüfen, da der Patient fast dauernd sehr stark spannt. Zwischenhinein tritt plötzlich eine Lockerung auf, dann erscheinen die Reflexe mässig lebhaft, ohne Seitendifferenz. Patellar und Achilles sind leichter zu prüfen, da die Pausen der Entspannung der unteren Extremitäten grösser sind. Die Reflexe sind hier mässig lebhaft, seitengleich. Fusssohlenreflex: links stark plantar, rechts starke Plantarflexion der Kleinzehen, manchmal auch der Grosszehe, die aber oft in Mittelstellung bleibt. Rossolimo, Gordon, Oppenheim sind negativ.

Sensibilität: Berührung, Schmerz und Temperatur werden, soweit prüfbar, gut perzipiert und auseinandergehalten. Pallaesthesiae intakt, Lagesinn im Bereiche der Finger und Zehen gut.

Fingernaseversuch: kann nicht ausgeführt werden. Der Patient versucht es nicht, da es nicht gehe.

Kniehackenversuch: beidseits zielsicher.

Positionsversuch der Beine ohne Absinken.

Stamm: Bauchdeckenreflexe lebhaft, seitengleich.

Gehen und Stehen: Der Patient kann nicht allein stehen und gehen. Der Gang ist kurzschrittig, unsicher, mit starker Retropulsionstendenz. Es besteht Incontinentia alvi et urinae.

Der Schlaf ist nachts gestört durch Schreien und Jammern.

b) Verlauf unter der Behandlung mit BAL

Die Laboratoriumsbefunde verändern sich kaum unter der spezifischen Behandlung. Leber und Milz bleiben in ihrer Grösse gleich.

Der *neurologische Status* nach 3 Behandlungsperioden ergibt sich aus dem Untersuchen durch Herrn Prof. Lüthy (25. 6. 54):

Sehr munterer Knabe, lacht sehr häufig, wobei man sich gelegentlich des Eindrucks nicht erwehren kann, dass ein Teil dieses Lachens Zwangslachen darstellt. Mund meist geöffnet, beim Lachen noch mehr; zuweilen kommt ein krächzender Laut zustande.

Die *Sprache* ist sehr rasch. Die Atemführung beim Sprechen ist gestört: rasche Aenderung derselben bringt der Patient nicht fertig. Er benützt das Expirium, um darin möglichst viele Wörter unterzubringen, sodass er schnell spricht und monoton. Die Artikulation ist nicht schlecht, immerhin versagt sie bei einzelnen Konsonantenfolgen. Der Patient ist deshalb nicht immer zu verstehen. Er wiederholt die Wörter häufig, mehrere Male hintereinander. Oft stösst er ein kurzes «Ha» oder «A» mehrmals hintereinander aus. Zusammenhängende Sätze sind selten.

Kopf frei beweglich. Keine Klopfempfindlichkeit. *Augen:* Bewegungen frei. Der Patient behält die Augen nicht längere Zeit in den Endstellungen, sodass ein eventueller Nystagmus nicht beurteilt werden kann; immerhin besteht kein Verdacht darauf. Pupillen mittelweit, gleichweit, rund. Sie reagieren kurz und rasch auf Licht, wenig ausgiebig. Patient fixiert den

Finger auf nahe Distanz nicht: die Convergenz-Reaktion ist deshalb nicht zu beurteilen. Wenn er liegt, so kommt eine, wenn auch unvollständige, Convergenz zustande: eine Veränderung der Pupillen kann dabei nicht gesehen werden. Der Kayser-Fleischer'sche Ring ist deutlich, aber seine orangegelbe Färbung hebt sich schlecht von der braunen Iris ab. Eine kurze Durchspiegelung des Augenhintergrundes zeigt nichts Besonderes, jedenfalls keine besondere Pigmentierung.

Die Kiefer und die Zähne sind gross. Die letzteren sind im Oberkiefer vollständig erhalten, im Unterkiefer fehlen je die Sechser (extrahiert). Keine Milchzähne.

Facialis symmetrisch. Die Mimik ist grob, undifferenziert. Zunge gross, gerade heraus, ohne Zittern. Gaumensegel hebt sich symmetrisch. Der Kopf wackelt nicht.

Obere Extremitäten: Muskulatur mässig. Hände gross. Der Tonus ist rechts unverändert, wenn der Patient zum Entspannen zu bringen ist, was schliesslich gelingt. Links bleibt ein Rest eines Rigors im Ellbogen bei der Extension bestehen. Stärker ist der Rigor links bei Pro-Supination, er trägt extrapyramidalen Charakter, wenn auch nicht so ausgeprägt wie beim Parkinson (er fehlt in den ersten Phasen der passiven Bewegung). In der Schulter kein Rigor. Die aktiven Bewegungen sind plump, ungeschickt, undifferenziert. Fingernase-Versuch beidseits gut und sehr schnell, die Nase wird sicher getroffen. Keine statische Ataxie, dagegen wird die Bewegung links mit einem leichten Wackeln ausgeführt. Diadochokinese ist beidseits völlig unmöglich, ebenso wenig isolierte Fingerbewegungen. Dagegen kommt der Patient dazu, einfache Verrichtungen auszuführen. Er macht Versuche, mit beiden Händen einen Hemdenknopf zu schliessen, bringt wenigstens den Knopf ins Loch. Selten erfolgt eine grosse blitzartige Bewegung mit dem rechten oder dem linken Arm. Kein Tremor, kein Zahnradphaenomen. Sensibilität subjektiv intakt. Spitzstumpf wird überall prompt wahrgenommen. Stereognosie beidseits gut. Reflexe schwach, seitengleich.

Bauchdeckenreflexe lebhaft, seitengleich.

Untere Extremitäten: Muskulatur dünn. Die grossen Füsse kontrastieren lebhaft mit den dünnen Beinen. Tonus völlig normal, in Hüften, Knien und Füßen. Grobe Kraft gut. Patellarsehnenreflex und Achillessehnenreflex mittelstark, seitengleich. Babinski, Gordon, Oppenheim und Rossolimo sind negativ. Lebhafter Fluchtreflex, kein Zittern, kein Zahnradphaenomen.

Gang: etwas kurzschrittig, leicht breitbeinig, sicher, gerade. Der Patient kann sich rasch umdrehen, ist dabei aber nicht immer ganz sicher. Er weist leichte Pulsionen auf, sowohl nach hinten als nach vorn. Einbeinstand geht nur ganz kurz. Er steht gespreizt, kann aber auch mit geschlossenen Füßen stehen, fühlt sich dabei offenbar etwas unsicher.

Romberg negativ, wenn Patient sicher ist, dass er gestützt wird, wenn er fallen sollte. Sonst bringt man ihn nicht dazu, die Augen längere Zeit geschlossen zu halten. Kein Schleifen der Füße beim Gang. Der Gang hat etwas leicht Ungelenkes. Das Verhalten der Arme ist schlecht zu beurteilen. Links schwingt der Patient sicher nicht, rechts hält sich die Hand am Hemd oder sie vollführt willkürliche grosse Schwingungen, die offenbar angelernt sind.

Die Veränderungen des neurologischen Bildes im Verlaufe der ersten Behandlungsserien wurden kinematographisch festgehalten.

Die *elektroencephalographischen Untersuchungen* zeigen seit September 1953 keine wesentliche Veränderung. Die Befunde gleichen denen des älteren Bruders, sind aber als schwerer anzusehen und sind sicher mit epileptischen Merkmalen behaftet. Die EEG zeigen eine generalisierte Hirnschädigung an, mit Maximum in den postzentralen Gebieten links. Der epileptogene Fokus scheint links occipital lokalisiert.

Dass mit diesem Befund der neurologische Status vom Mai 1954, nach der ersten BAL-Kur, erklärt wäre, ist wahrscheinlich. Zu dieser Zeit wurde das rechte Bein noch häufig nachgezogen, weshalb der Gang beim Start sehr kurzschrittig war. Mit der rechten Hand grüsste damals der Patient noch nicht. Jetzt scheint keine wesentliche Seitendifferenz mehr vorzuliegen.

Auf den *Funktionszustand der Leber* scheint dagegen BAL keinen wesentlichen Einfluss zu haben, soweit die sogenannten Leberfunktions-teste dies spezifisch ausdrücken können. Kephalin-Cholesterin Flockungsreaktion (+++), Weltmannband (bis 0,175), alkalische Phosphatase (16 E) und γ -Globulinvermehrung deuten auf eine bestehende Lebercirrhose hin. Im Sinne einer Eiweissstoffwechselstörung spräche auch der EKG-Befund mit den flachen T-Wellen.

PSYCHE DER PATIENTEN BEI DER ERSTEN AUFNAHME

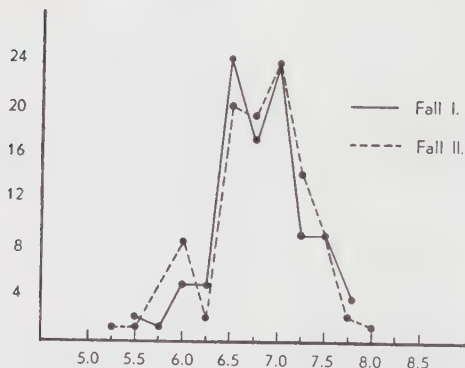
Fall I wirkt eher misstrauisch, abweisend, kontaktschwach und ausgesprochen launisch. An einzelnen Tagen ist er völlig unnahbar und zieht sich in irgendeine Ecke zurück, an andern nimmt er ziemlich fröhlich Anteil an der Umgebung. Der Patient befindet sich allerdings in der Pubertät.

Fall II wirkt noch ausgesprochen kindlich und zugänglich.

LABORATORIUMSBEFUNDE VOR BEHANDLUNG

	Fall I	Fall II
I. Blutuntersuchungen:		
1. Blutgruppen	A ₁ Rh+ CcDee	A ₁ Rh- ccddE
Wahrscheinlichster Genotypus	CDe/cde = R ₁ r	cDE/cde = R ^r r
2. Serumantikörper:		Antikörper gegen die Rhesusfaktoren C u. D, sowie gegen die Faktoren M, N, S, P, Lu(a), Le(b), K, k, Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b) im Tubetest bei 22° und 37° resp. im indirekten Coombs-test nicht nachweisbar
a) Blutgruppen		
b) Direkter Coombstest mit konzentriertem und stufenweise verdünntem Antiglobin-Serum	negativ	negativ
c) Unspezifische Kälte-Agglutinine	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar
d) Inkomplette Kälte-Antikörper im indirekten Coombstest	1 : 32 + 1 : 64 =	1 : 32 + 1 : 64 ±
e) Agglutinationsteste auf Typhus, Paratyphus, Bang und Leptospiren	negativ	negativ
3. Bluteiweiss:		
a) Serumweiß	7,15 g ⁰ / ₀	7,15 g ⁰ / ₀
Albumine	51,8 rel. ⁰ / ₀	59,5 rel. ⁰ / ₀
α ₁ -Globuline	7,8 < <	3,5 < <
α ₂ -Globuline	12,9 < >	8,0 < <
β-Globuline	15,0 < >	10,0 < <
γ-Globuline	12,5 < >	19,0 < <
b) Labilitätsteste:		
Weltmann-Reaktion	bis 0,35 ⁰ / ₀₀ CaCl ₂	0,2 ⁰ / ₀ CaCl ₂
Kephalin-Cholesterin	negativ	+++
Takata-Ara	negativ	negativ
c) Gerinnungsfaktoren:		
Prothrombinkonzentration nach Quick	90 ⁰ / ₀	80 ⁰ / ₀
Faktor V	100 ⁰ / ₀	100 ⁰ / ₀
Faktor VII	120 ⁰ / ₀	100 ⁰ / ₀
Prothrombin	100 ⁰ / ₀	65 ⁰ / ₀
Prothrombin-Consumption	3 ⁰ / ₀ nach 24 Std.	2 ⁰ / ₀ nach 24 Std.
Rekalkifizierungszeit	/50	/45
Antithrombin	16/16 normal	16/18 normal
Faktor VIII	normal	leicht vermindert
Faktor IX	normal	normal
Faktor X	normal	normal
Blutungszeit	3 Min.	3½ Min.
Gerinnungszeit	8½ Min.	9 Min.

	Fall I	Fall II
d) <i>Blutkörperchen-Senkungs-Geschwindigkeit</i> (nach 1 und 2 Std. im weiten Röhrchen)	10/18 mm	6/13 mm



Price - Jones - Kurve

4. <i>Blutzellen:</i>		
Haemoglobin	15,8 g/o	16,8 g/o
Erythrocyten	5'570'000	4'780'000
Färbeindex	0,90	1,10
Leukocyten	18'000	7'600
Retikuloeyten	20/o = 111'400	15,5/o = 74'090
Thrombocyten	780'000	220'000
<i>Differenzierung der Leukocyten:</i>		
Stabkernige	20,5/o	11,0/o
Neutrophile		
Segmentkernige	49,0/o	66,5/o
Eosinophile	1,0/o	0,5/o
Basophile	0,0/o	0,5/o
Monocyten	15,0/o	7,5/o
Lymphocyten	14,0/o	14,0/o
Plasmazellen	0,5/o	0,0/o
Osmotische Resistenz der Erythrocyten	Minimum 0,56 Maximum 0,22	0,50 0,28
5. <i>Mineralstoffwechsel:</i>		
Natrium	326,0 mg/o	322,0 mg/o
Kalium	16,0 «	14,4 «
Calcium	10,5 «	9,8 «
Chloride	367,0 «	381,0 «
Eisen	105,0 Gamma/o	315,0 Gamma/o
Phosphate anorg.	2,9 mg/o	3,6 mg/o
6. <i>Sonstige Serumwerte:</i>		
Rest-N	20,8 mg/o	23,6 mg/o
Harnstoff	24,0 «	29,0 «

Fall I

Fall II

Harnsäure	2,3 «	1,8 «
Xanthoproteinreaktion	15,0 E	22,0 E
Fettsäuren	350,0 mg ⁰ / ₀	435,0 mg ⁰ / ₀
Cholesterin (Gesamt)	142,0 «	133,0 «
saurer Phosphatase	0,35 E	0,4 E
7. Kupferbestimmungen:		
Gesamt-Serumkupfer	50 Gamma ⁰ / ₀	64 Gamma ⁰ / ₀
davon gebunden an:		
α-Globulin	5 ⁰ / ₀	7 ⁰ / ₀
β-Globulin	14 ⁰ / ₀	25 ⁰ / ₀
γ-Globulin	11 ⁰ / ₀	19 ⁰ / ₀
der Rest in der «Albuminfraktion»		
Caeruloplasminaktivität	0	0

II. Leberfunktionsteste:

Serumbilirubin	0,5 mg ⁰ / ₀	0,8 mg ⁰ / ₀
Bromsulfaleintest nach 15'	19 ⁰ / ₀	8 ⁰ / ₀
30'	8 ⁰ / ₀	3 ⁰ / ₀
Galaktoseverwertung	0,341 g/3 Std.	0,83 g/4 Std.
Bilirubin im Urin	negativ	negativ
Urobilinogen	negativ	negativ
Urobilin	negativ	negativ
Alkalische Phosphatase im Serum	9,6 E	13,5 E
Gerinnungsfaktoren		
cf. Serumeiweiss		
Kollertest mit 1 mg Synkavit i. v.		negativ

III. Nierenfunktion:

1. Verdünnungs- und Konzentrationsversuch:	nicht durchgeführt	Verdünnung: 1000 Konzentration: 1024 1440 ml
Ausscheidung in 4 Std.		
2. Urin:		
a) chemisch: Reaktion	leicht sauer	leicht sauer
Zucker	0	0
Proteine	0	0
Kreatinin	84 mg ⁰ / ₀ = 1570,8 mg total/24 Std.	95 mg ⁰ / ₀ = 1216 mg total/24 Std.
Kreatin	0	0
Porphyrine	0	0
Calcium		29,0 mg ⁰ / ₀ = 261 mg/24 Std.
Phosphor		60,0 mg ⁰ / ₀ = 540 mg/24 Std.
b) Sediment:	einige bestäubte und granulierte Zylinder, vereinzelt Leukocyten und Plattenepith.	Oxalatkristalle vereinzelt granulierte Zylinder

IV. Verdauungstrakt:

Diastase im Urin	32 E	8 E
------------------	------	-----

	Fall I	Fall II
Urobilin, Urobilinogen und Sterkobilin	12,3 mg ⁰ / _o	9,2 mg ⁰ / _o
Porphyrine	0	0
Trockenrückstand	61,2 ⁰ / _o	31,5 ⁰ / _o
Gesamtfett (Neutralfett und Fettsäuren)	15,6 ⁰ / _o	
	d. nativen Stuhles	6,1 g ⁰ / _o
Freie Fettsäuren	0,68 g ⁰ / _o	4,54 g ⁰ / _o
Neutralfett im Trockenrückstand	24,3 ⁰ / _o	5,0 ⁰ / _o
Fettsäuren im Trockenrückstand	1,13 ⁰ / _o	14,4 ⁰ / _o
Gesamtfett im Trockenrückstand	25,4 ⁰ / _o	19,4 ⁰ / _o
Parasiteneier	negativ	+ +
Muskelfasern	einige	einige
Stärkekörner	keine	keine
V. Endokrinologisch:		
1. Grundumsatz:	+ 107 ⁰ / _o (erregt, Spasmen)	— 6 ⁰ / _o
2. Glukose-Doppelbelastung nach Staub-Traugott	pathologisch	pathologisch
3. 17-Ketosteroide: nach 20 E. ACTH:	1,9 mg/24 Std. 5,0 mg/24 Std.	2,4 mg/24 Std. 2,2 mg/24 Std.
4. Thorntest: 20 E. ACTH i. m.	Abfall der Eosinophilen von 122 auf 66 in 6 Std. Lkc. 13'000—15'500	Abfall der Eosinophilen von 211 auf 55 in 4 Std. Lkc. 5'200—7'100
5. Adrenalintest: (0,6 mg i. m.) sol. 1:1000		Abfall der Eosinophilen von 444 auf 328 in 4 Std.
6. Insulinbelastung: 4 E. Alt-Insulin Lilly i. v.		Abfall des Blutzuckers von 94 auf 79 mg ⁰ / _o in 60 Min. Kein Anstieg nach 2 Std.
7. Intravenöse Glukosebelastung: 8 g Glukose i. v.		Anstieg in 5 Min. von 81 auf 137 mg ⁰ / _o nach 40 Min. 96 mg ⁰ / _o
8. Kepler-Power-Robinson:		Nachtportion: 150 ml grösste Urinportion: 530 ml
VI. Liquor cerebrospinalis:		
Farbe	klar, farblos	klar, farblos
Gesamtproteine	44 mg ⁰ / _o	26,4 mg ⁰ / _o
Nonne	Sp. opal	Sp. opal
Pandy	1. pos.	1. pos.
Albumine	37,4 mg ⁰ / _o , erhöht	17,6 mg ⁰ / _o
Zellzahl	9/3 mononucle.	1/3 mononucle.
Mastix- und Goldsolkurve	normal	normal
Glukose	66 mg ⁰ / _o	65 mg ⁰ / _o
Chloride (Cl)	443 mg ⁰ / _o	427 mg ⁰ / _o
Kupfer	48 Gamma ⁰ / _o	64 Gamma ⁰ / _o

Fall I

Fall II

VII. Aminosäurenausscheidung

Konzentration	1,70 mMol ⁰ / ₀	1,645 mMol ⁰ / ₀
Aminosäurenausscheidung pro 24 Std.	17,0 mMol	19,7 mMol (Norm: bis 5 mMol/die)
α -Amino-N in mg/24 Std. (vergl. Werte der Angehörigen)	238	258

AUSWERTUNG DER AMINOSÄUREN-CHROMATOGRAMME

Glycin	+++	Glutaminsäure	+
Alanin	++	Asparaginsäure	(+)
*Valin	+	*Lysin	(+)
*Leucin und		Arginin	(+)
*Isoleucin	+	Histidin	—
Serin	++	*Phenylalanin	—
*Threonin	++	Tyrosin	+
Cystin	(+)	Prolin	—
*Methionin	+++	Oxyprolin	—

* = essentielle Aminosäuren

+++ = auf allen Chromatogrammen von verschiedenen Urinen sehr stark sichtbar

++ = auf allen Chromatogrammen von verschiedenen Urinen gut sichtbar

+

(+) = in einigen Chromatogrammen schwach sichtbar, jedoch nicht konstant vorhanden

— = nicht nachweisbar

DISKUSSION UNSERER FÄLLE**1. Vererbung**

Die Eltern unserer beiden Patienten sind *nicht blutsverwandt*. Bis zu den Urgrosseltern zurück ist auch keine solche nachzuweisen.

Soweit die Angaben der Angehörigen genügen, finden sich in der Ascendenz keine Fälle von hepato-lentikulärer Degeneration. Auch sind keine anderen neurologischen oder neuro-muskulären Erkrankungen aufzufinden.

Die *Untersuchung der Angehörigen* der beiden erkrankten Brüder ergibt keine Anhaltspunkte für das Vorliegen latenter Wilson-Cirrhosen. Klinisch scheinen alle sowohl in neurologischer als auch hepatischer Hinsicht gesund zu sein. Kayser-Fleischer'sche Cornealringe wurden keine

festgestellt; in 3 Fällen liessen wir unsere negativen Befunde mit der Spaltlampe nachprüfen.

Die biochemischen Analysen von Blut und Urin ergaben keine pathologischen Werte, mit Ausnahme einer leicht erhöhten alkalischen Phosphatase bei der jüngsten Tochter. Insbesondere waren alle *Serum-Kupfer*-Werte im Normalbereich.

Die α -Amino-N-Ausscheidungen im Urin überstiegen bei den 5 allerdings nur je einmal geprüften Urinen in keinem der Fälle 185 mgr/24 Std. (normal bis maximal 200 mgr), und die Werte ausgedrückt in mMol $\%$ lagen alle unter 1,0.

2. Kupferstoffwechsel

Beide Patienten weisen den *Kayser-Fleischer'schen Cornealring* auf, der mit der Spaltlampe untersucht und zeichnerisch für spätere Vergleichskontrollen festgehalten wurde. Eine erste Nachprüfung nach BAL-Behandlung beim Fall II ergab eine geringgradige Abnahme der Kupferkörnchen in der Descemet'schen Membran; die Ringbreite erschien jedoch noch unverändert.

Die *Serumkupferwerte* lagen deutlich unterhalb der Minimalgrenze; unter BAL-Therapie änderten sie sich nicht wesentlich.

Die *Urin-Kupferausscheidung* erreichte bei beiden Patienten hochpathologische Werte. Während der BAL-Behandlung mit 100 mgr BAL war nur geringer oder kein deutlicher Anstieg der Urinkupfermenge festzustellen. Die Werte der ersten Behandlungsperiode können allerdings wegen der bestehenden Inkontinenz und der dadurch erschwerten Urinkontrolle nicht als ganz einwandfrei betrachtet werden. In der dritten Behandlungsperiode bewirkten 200 mgr BAL täglich deutliche Urin-Kupfersteigerung.

Die *chemischen Untersuchungen verschiedener Gewebe* vom Falle I ergaben das Mehrfache des normalen Kupfergehaltes. An erster Stelle steht die Leber; es folgen Stammganglien und Kleinhirn, sowie Grosshirn. Galle und Skelett weisen Werte des Normalbereiches auf.

Die gleichfalls bestimmten Eisenbestände dieser Organgewebe liegen im Bereiche der Norm.

Die *Oxydase-Aktivität* (*«Caeruloplasmin»*) fehlte in beiden Fällen vollkommen. Ob das Kupfer-Enzym nicht vorhanden oder einfach inaktiviert ist, konnte nicht entschieden werden.

3. Aminoacidurie

Die täglichen *Ausscheidungen von α -Amino-N* im Urin erreichen in 24 Std. Mengen bis 368 mg. Mit einer Ausnahme liegen die Tagesbeträge bei Fall II stets über 200 mg, welcher Wert bei keinem der Angehörigen zu finden ist. Unter BAL steigen die Mengen zweimal an, was aber nicht unbedingt signifikant ist. Die *molare Konzentration* ist deutlich erhöht.

Die zwei-dimensionale Chromatographie zeigt, dass mindestens 14 verschiedene Aminosäuren ausgeschieden werden (Cystin, Serin, Glycin, Threonin, Methionin, Tyrosin, Alanin und Valin usw.).

Aminosäurenbelastungen konnten noch nicht durchgeführt werden.

4. Neurologischer Status

Neurologisch stehen die *Sprachstörung*, die *Hypertonie*, die *spastischen Symptome* mit starker *Kontrakturtendenz* der Extremitäten und ein mässiger *Intentionstremor* im Vordergrund. Zwangsstellungen von Händen und Armen und *Zwangslachen* sind bei beiden Patienten vor der Behandlung sehr ausgesprochen. Der *Speichelfluss* ist sehr reichlich.

Während des ersten Aufenthaltes weist Fall II wie sein Bruder zeitweise *Incontinentia alvi et urinae* auf. Diese muss aber gelegentlich als *Trotzreaktion* aufgefasst werden.

Pyramidenzeichen sind keine feststellbar. Die *Sensibilität* ist, soweit prüfbar, intakt geblieben.

Auffallend war bei Fall II die ausgesprochene *Retropulsionstendenz*, auch bei unterstütztem Gehen.

Der *Liquor* zeigt bei Fall I einen leicht erhöhten Proteingehalt (Albumine). Bei Fall II ist der Gesamtproteingehalt normal, aber leicht zugunsten der Globuline verschoben. Die Zellzahl ist nicht erhöht. Die Zuckerwerte sind normal. Die Goldsol- und Mastixkurven verlaufen im Bereiche der Norm. Der *Liquor-Kupfergehalt* entspricht den niedrigen Blutwerten. Die *Chloride* betragen 427 mg⁰/o bei einem gleichzeitigen Blutspiegel von 376 mg⁰/o.

5. Pathologisch-anatomische Befunde

Den histologischen Befund, der an der entfernten Milz von Fall I erhoben wurde, deutete man, wie in einigen andern Fällen, als *Morbus Banti*, ohne allerdings sich darauf zu versteifen. Das Leberexzissat zeigte keine Leberfibrose, sondern bloss *Fetteinlagerung*, sodass damals die Diagnose nicht gestellt werden konnte.

Die makroskopische und histologische Untersuchung des Sektionsmaterials des Falles I lassen an der Diagnose keinen Zweifel. Die grobknotige, verkleinerte Leber, die Atrophie des *Caput nuclei caudati*, das Vorhandensein von reichlich Alzheimer'scher Riesenglia I und II, die Entmarkung in den Stammganglien bilden zusammen das typische Bild der hepato-lentikulären Degeneration.

6. Blutbefunde

Ausser den bereits in den vorangegangenen Abschnitten besprochenen typischen pathologischen Veränderungen finden wir in der Zusammenstellung der Laboratoriumsergebnisse auffallend wenig abnorme Befunde.

Es liegt sicher keine *Rhesusinkompatibilität* vor, wie dies zeitweise vermutet wurde. Andere Antikörper konnten nicht nachgewiesen werden.

Die *Bluteiweissverhältnisse* zeigen Werte, die im Bereiche der Norm liegen, oder leicht pathologisch sind. (α -, γ -Globuline vermehrt).

Die *Blutmorphologie* zeigt bei Fall I vor der Splenektomie typische Veränderungen im Sinne einer «splenogenen Hemmung», welche nach der Operation völlig entfällt und zu Leukocytose und Thrombocytenvermehrung führt. Die Price-Jones-Kurve weist keine signifikanten Verschiebungen auf.

Das *Knochenmark* von Fall I scheint vor der Splenektomie hypertrophisch gewesen zu sein, zum Teil etwas linksverschoben.

Der *Mineralstoffwechsel* ist, ausser im Kupferumsatz, nicht gestört. Immerhin lagen die Kaliumwerte bei Fall II dauernd an oder unter der Minimalgrenze.

7. Leberfunktionsteste

Die Leberfunktionsteste, sofern sie überhaupt ausschliesslich die Leberleistung zum Ausdruck bringen, zeigen normale Werte, mit Ausnahme der alkalischen Phosphatase, die deutlich erhöht ist. Die *Geringungsfaktoren* weisen keinen Mangel auf.

8. Nierenfunktion

Die Nierenfunktion ist für Verdünnung und Konzentrationstätigkeit scheinbar intakt. Nicht harnfähige Substanzen werden nicht ausgeschieden. Die Aminoacidurie wurde oben besprochen. Auffallend ist eine Dauerausscheidung von *granulierten Zylindern* in beiden Fällen. Diese nahm bei Fall I vor dem Exitus stark zu. Grosse Mineralverluste bestehen keine.

9. Der Verdauungstrakt

zeigte gute Funktion in der Verwertung der Nahrungsstoffe. Die Darmtätigkeit war bei beiden Patienten träge. Fall II litt an Ascaridiasis, die behandelt wurde. Die Eosinophilie im Herbst 1953 hing wohl damit zusammen.

10. *Endokrinologisch* konnte nur Fall II etwas eingehender untersucht werden. Der Grundumsatzwert von Fall I kann wegen des Hypertonus und der Unruhe nicht verwertet werden. Pathologisch fielen die Glukose-Doppelbelastungen aus. Wieweit dabei auch die Leberfunktion beteiligt ist, kann nicht entschieden werden. Der zweite Gipfel erreicht mindestens die Höhe des ersten. Beim i. v. Insulintest ergibt sich nach 2 Stunden kein Glukoseanstieg.

BEHANDLUNGSERFOLG BEI FALL II

Die BAL-Medikation wurde gut vertragen. Trotz der niedrigen Dosierung von 100 mg die und der nicht merklich erhöhten Kupferausschei-

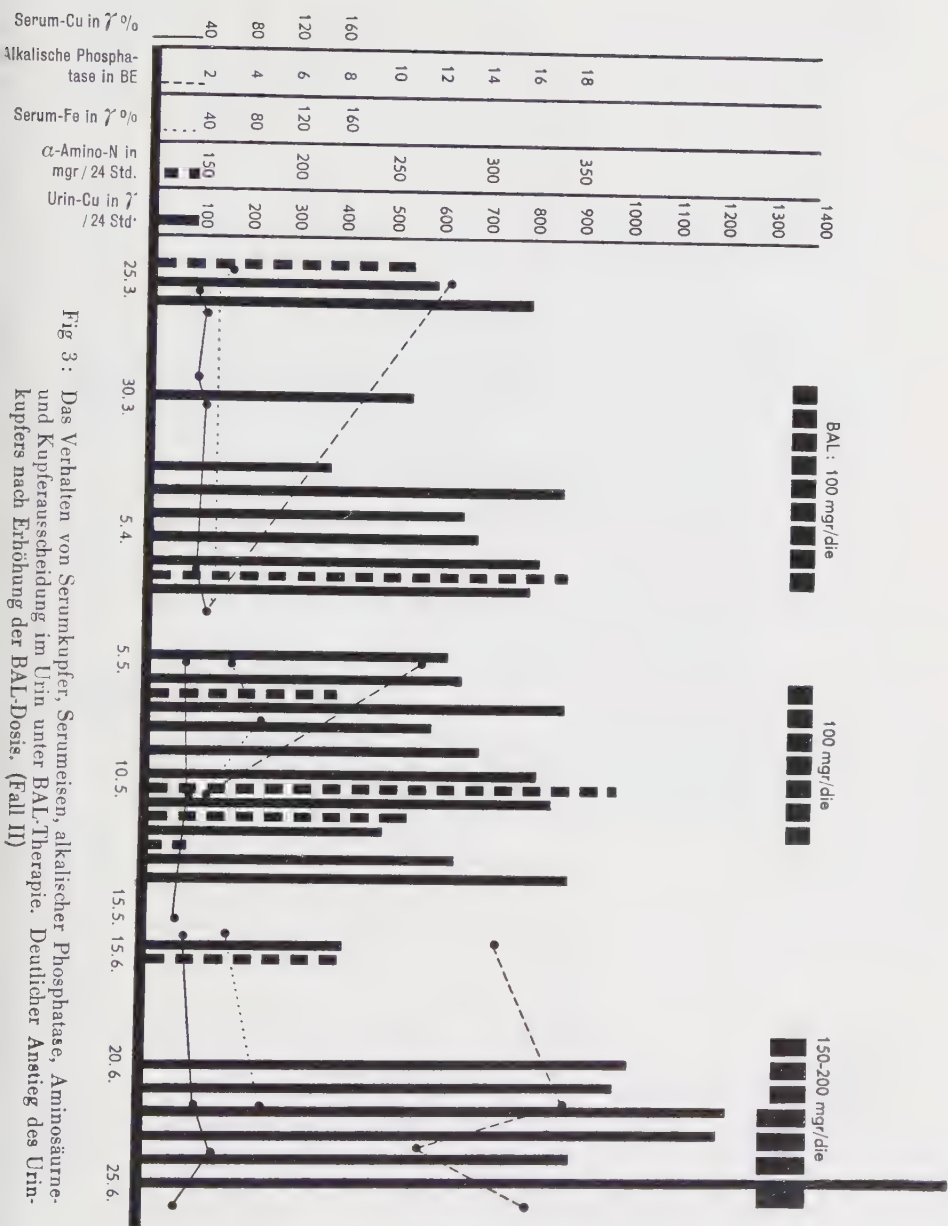


Fig. 3: Das Verhalten von Serumkupfer, Serum Eisen, alkalischer Phosphatase, Aminosäure- und Kupferauscheidung im Urin unter BAL-Therapie. Deutlicher Anstieg des Urinkupfers nach Erhöhung der BAL-Dosis. (Fall II)

dung während der Behandlung, geht die Besserung des neurologischen Zustandes eindeutig aus dem jetzigen Befinden hervor. Der Patient kann nicht nur wieder allein stehen und gehen, sondern auch springen. Die Fütterung hat er wieder selbst übernommen. Die *Sprache* ist deutlicher und die Satzbildungen beginnen zusammenhängender zu werden. Der Speichelfluss hat stark abgenommen. Die anfängliche nächtliche Unruhe, sowie die Inkontinenz sind völlig verschwunden.

Psychisch wirkt der Patient sehr munter; das häufige Lachen ist wohl teilweise noch Zwangslachen.

Der *Rigor* ist in der linken oberen Extremität noch nachweisbar, hat aber an Stärke abgenommen. Tremor besteht keiner mehr.

Die *Mimik* ist noch grob und undifferenziert.

Die *blutchemischen* Untersuchungen wiesen jeweils nach Abschluss der beiden ersten Behandlungsperioden eine Normalisierung der alkalischen Phosphatasewerte auf. Während einer dritten BAL-Kur konnte diese Erscheinung jedoch nicht mehr beobachtet werden. Die übrigen Befunde haben sich nicht geändert und sind im Bereiche der Norm geblieben, mit Ausnahme der Labilitätsteste für Serumeiweiss.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem Ueberblick über die Entwicklung des Krankheitsbegriffes der progressiven hepato-lentikulären Degeneration wird eingegangen auf

den rezessiven, nicht geschlechtsgebundenen Erbgang des Leidens und die Geschlechts- und Altersverteilung;

den pathologischen Kupferstoffwechsel, der sich in vermehrter Kupferresorption durch die Darmschleimhaut, Kupferspeicherung in verschiedenen Organen, der fehlenden Oxydaseaktivität eines Enzyms (blaues Globulin Caeruloplasmin) äussert;

die Aminoacidurie, die sehr wahrscheinlich renalen Ursprungs ist;

die neuen therapeutischen Versuche mit BAL und Resinen, welche vermehrte Ausscheidung im Urin resp. verminderte Resorption des Kupfers durch den Darm bezwecken.

Im zweiten Teil werden 2 eigene Fälle besprochen.

Fall I kommt an einem interkurrenten Infekt ad exitum.

Die pathologisch-anatomische und histo-pathologische sowie die Organuntersuchungen auf Kupfergehalt zeigen die typischen Veränderungen der Wilson-Cirrhose.

Fall II wurde mehrmals mit BAL behandelt und bekräftigt die bereits in der Literatur mehrfach angegebenen neurologischen Besserungen.

Die Familienuntersuchung ergibt keine latenten Erkrankungen und keine Blutsverwandtschaft.

LITERATUR

HISTORISCHES siehe synoptische Tafeln VERERBUNG

- André et van Bogaert*: Encéphale 39, 1 (1950) Hd. N.
André: Revue belge Sc. Méd. t. XVII, 4 (1946)
Bearn: Am. J. Med., Oct. 1953
De Lisi: Riv. pat. nerv. 34 (1929) L*
Dent and Harris: Fed. Proc. 6, 390 (1947) Lancet 2, 637 (1946)
Hall: Paris, Masson 1921, A
Hood and Fagerberg: Act. med. Scand. 140, 5, 374 (1951)
Kehrer: Klin. Wschr. 1 (1922), L
 — Z. f. d. g. Neurol. u. Psych. 129, 488—542 (1930)
Lüthy: D. Z. f. Nervenheilk. 123, 101—181 (1931)
Matthews, Milne and Bell: Quart. J. Med. 21, 425—446, Oct. 1952
Stadler: Z. f. d. g. Neurol. u. Psych. 164, 583—643 (1939)
Steinmann: Arch. f. Psych. 105, 514—538 (1936)

KUPFERSTOFFWECHSEL

- Aschoff*: Jahreskurse f. ärztl. Fortb., Jan. 1935, H
Askanazy: Jahreskurse f. ärztl. Fortb., Jan. 1935, H
Battie, Smedley und Macleau: Biochemic. J. 23 (1929), H
Baumgarten und Luger: Wien. klin. Wschr. 39 (1917), H
Büchmann und Heyl: Klin. Wschr. Jg. 18, 29 (1939), H
Eisler, Rosdahl und Theorell: Biochem. Ztschr. 286 (1936), H
Elvehjem: J. of biol. Chem. 90 (1931), H
Gerlach: Schw. med. Wschr. 1935 I, Virchows Arch. 294, 1934, H
Gubler: Am. J. of Physiol. 171, 652 (1952)
Heilmeyer: Verlag Gustav Fischer, Jena, 1941
Hemmeler: Schw. med. Wschr., Jg. 69, 14 (1939), H
Hettche und Becker: Klin. Wschr. Jg. 18, 45 (1939), H
Kelley: Am. J. of Physiol. 171, 652 (1952)
Krebs: Klin. Wschr. Jg. 7, 13 (1928), H
Kröner: Zbl. f. Gewerbehygiene u. Unfallverh. 18, Bd. 8 (1931)
Lahey, Gubler, Chase, Cartwright, Wintrobe: Blood VII/11 (1952)
Oshima u. Siebert: Beitr. path. Anat. 84 (1930), H
Parfentijev, Devrient, Sokoloff: J. of biol. Chem. 92 (1931), H
Pirie: Biochem. J. 25/614 und 25/1556, H
Policard: C. r. Soc. Biol. Paris 112 (1933), H
Sarata: Jap. J. med. Sci., Trans. II, Biochem. 2 (1933), H
Schmidt: Biochem. Z. 302 (1939), H
Schnetz: Arch. f. exp. Path. 178/420 (1936), H
Schönheimer und Oshima: Hoppe-Seylers Z. 180 (1929), H
Scoular: J. Nutr. 16 (1938), H
Warburg: Biochem. Ztschr. 187 (1927), H
Zangger: Lehrb. d. Toxikologie, 1928

L = cit. nach Lüthy

A = cit. nach André

H = cit. nach Heilmeyer

KUPFER BEI HEPATO-LENTIK. DEGENERATION

- Bearn and Kunkel*: J. Clin. Inv. 31, 1 (1952)
Cumings: Brain, 71, 410 (1948)
Glazebrook: Edin. Med. J. 52, 83 (1945)
Haurowitz: Hoppe-Seylers Z., 190 (1930), L
Häusler u. Schnetz: Münch. Med. Wschr. I, 3 (1937), St
— Biochem. Ztschr. 175 (1934), St
Lüthy: cf. oben
Porter: J. Lab. and Clin. Med. 34, 1623 (1949)
Stadler: cf. oben
Trachsler: Diss. Basel (1934), St
Zimdahl, Hyman u. Cook: Neurology 3, 8 (1953)

CAERULOPLASMIN

- Cohn*: Blood 3, 471 (1948)
Cumings: pers. Mitteilung
Holmberg and Laurell: Acta Physiol. Scand. 8, 227 (1944)
— Acta chim. Scand. 1, 944 (1947)
— Acta chim. Scand. 2, 550 (1948)
— Acta chim. Scand. 5, 476 (1951)
Mann and Keilin: Proc. Roy. Soc. London 126, 303 (1938)
Pederson and Luetscher: J. Clin. Invest. 19, 313 (1945)
Scheinberg and Gitlin: Science, 116, 484 (1952)

AMINOSÄURENSTOFFWECHSEL

- Abderhalden*: Ztschr. f. Physiol. Chemie 96, 1 (1915)
Clogne: E
Delauney: Le métabolisme de l'ammoniac. Paris, 1934
Duncan: Dis. of Metabolism, 2nd edit., Saunders, London (1947)
Eppinger: Die Leberkrankheiten, Jul. Springer Verlag, 1937
Falk u. Saxl: Z. klin. Med. 73, 325 (1911), E
Fiessinger: Internat. Clin., Bd. I, 44 (1934), E
Frerichs: Klinik d. Leberkrankh., Bd. I. 204, 1858, E
Glaessner: Ztschr. exp. Path. u. Therap. 4, 336 (1907), E
Krebs: Biochem. J. 29, 1620 (1935), D
London: Ergebn. d. Physiol. 26, 300, 1927—28, D
Mailard: E
Neuberg: E
Robin: E
Schittenhelm: E
van Slyke und Meyer: J. Biol. Chem. 16, 197, 213, 1913—14
Soerensen: E

AMINOACIDURIE

- Berger*: Exp. Med. Surg. 12, 110 (1954)
Bickel: Exp. Med. Surg. 12, 245 (1954)
Dent: Fed. Proc. 6, 390 (1947)
Goebel: B
Grunau: B
Grunhofer: B

Heim: B

Martin: Exp. Med. Surg. 12, 252 (1954)

Souchon: B

Stroeder: B

St. = cit. nach Stadler

E = cit. nach Eppinger

D = cit. nach Duncan

B = cit. nach Bickel

AMINOACIDURIE UND HEPAT.-LENTIK. DEGENERATION

Bickel: Exp. Med. Surg. 12, 245 (1954)

Consden, Uzman, Lahnt and Hegstedt: J. Biol. Chem. 158, 279 (1945)

Cooper, Richard, Eckhardt, Taloon, Davidson: J. of Clin. Inv. 29, I (1950)

Hood und Fagerberg: Acta med. Scand. 140, 5, 374 (1951)

Lüthy: cf. oben

Siemerling-Oloff: Klin. Wsch. 1, 1087 (1922)

Spillane, Keyser and Parker: J. of Clin. Path. 5, 1 (1952)

Uzman and Denny-Brown: Am. J. Med. Sc. 215, 599 (1947)

Uzman and Hood: Am. J. Med. Sc. 223, 4 (1952)

GENESE DER AMINOACIDURIE

Bearn and Kunkel: J. Clin. Inv. 31, 1 (1952)

Bergmann, Schmitt und Miekeley: Z. physiol. Chemie 187, 264 (1930)

Cooper: cf. oben

Cooper: Exp. Med. Surg. 12, 229 (1954)

Dent: Exp. Med. Surg. 12, 229 (1954)

Harper, Grossmann, Henderson and Steinbach: Am. J. Children D. 84, 291 (1952).

Krebs und Henseleit: Ztschr. f. physiol. Chem. 210, 33 (1932)

Rose: cit. nach Duncan

van Slyke, Philips, Hamiltion, Archibald, Tutsher and Hiller: J. Biol. Chem. 150, 481 (1947)

Schönheimer: Harvard Univ. Press, Cambridge (1942)

Uzman: cf. oben

HISTO-PATHOLOGISCHE DIAGNOSE

Cooper, Beckhardt, Faloön, Davidson: J. Clin. Inv. 29, 1 (1950)

Moeschlin: Spleen puncture, London 1951

Nayrac, Houche, Bizerte, Rabache: Presse méd. 60, 6 (1952)

SPLENOMEGALIE

Brückner: Jb. f. Kinderheilk. 60, 284 (1925)

Cardberg: J. A. M. A. 100, 482 (1933)

Laruell: Rev. Neurol. 1, 927 (1929)

Lhermitte und Muncie: Arch. of Neur. 23 (1930)

Lichtwitz: Pathol. d. Funktionen u. Regulationen, Leiden 1936

Rystedt: Acta med. Scand. 59, 377 (1923)

Uzman and Denny-Brown: Am. J. Med. Sc., 599 (1948)

THERAPIE

Boger: pers. Mitteilung

Cumings: Brain 74, 10 (1951)

Denny-Brown: New England J. of Med. 245, 24 (1951)

Gilman, Philips, Allen, Koelle: Pharmac. 87, Suppl. 85 (1946)

Gross and Kirchberger: Z. klin. Med. 150, 1 (1952)

Hornbostel und Erdmann-Müller: Sch. Med. Wschr. 84, 1 (1954)

Lüthy: cf. oben

Mandelbrote, Stanier, Thompson, Thruston: Brain 71 (1948)

McCance and Widdowson: Nature 157, 837 (1946)

McDonald: Nature 157, 837 (1946)

Nayrac: Presse Méd. 60, 6 (1952)

Peters, Stoken and Thompson: Nature 156, 616 (1945)

Schreier: Klin. Wschr. 31, 729 (1953)

Sussmann and Schack: Proc. Soc. exp. Biol. 66, 247 (1947)

Zimdahl, Hyman and Stafford: J. of Labor. and Clin. Med. 43, 5 (1954)

Die Zusammenstellung der vorliegenden Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die wertvolle Mithilfe vieler Kollegen.

Mein Dank geht zuerst an unseren verehrten Chef und Lehrer, Herrn Prof. W. Löffler, der die Hospitalisierung und Behandlung der beiden Patienten ermöglichte und mir die Bearbeitung der Fälle überliess.

Ganz besonderen Dank schulde ich meinem Freunde Dr. A. Meier von der Neurologischen Universitätsklinik von Herrn Prof. Minkowski, für die Mitbetreuung und neurologische Untersuchung der beiden Patienten.

Herrn Prof. Lüthy sind wir für die neurologische Untersuchung, die spezielle histo-pathologische Auswertung des Sektionsmaterials und die freundlichen Ratschläge sehr dankbar. Ebenso danken wir Herrn Priv.-Doz. Dr. Hedinger vom Pathologisch-Anatomischen Universitätsinstitut Herrn Prof. Uehlingers für die ersten Mitteilungen über die histologischen Organbefunde.

Die Auswertung der neuesten Erkenntnisse wurde uns aber erst durch die exakten und sehr mühevollen biochemischen Untersuchungen ermöglicht, die von Herrn Priv.-Doz. Dr. Rosenmund (Kupfer- und blutchemische Untersuchungen) und von Herrn Dr. Wolfgang Gerok* (Aminosäurenbestimmungen) durchgeführt wurden. Herr Dr. J. Cumings vom Clinical Pathological Laboratory am National Hospital in London hat uns freundlicherweise die Caeruloplasminaktivität bestimmt. Ihnen sind wir zu ganz besonderem Dank verpflichtet. Für die Ueberlassung früherer Befunde danken wir Herrn Prof. Minkowski und Herrn Priv.-Doz. Dr. Markoff bestens.

Für die blutmorphologischen Untersuchungen sind wir unserer Chef-laborantin, Fräulein E. Meier, sehr dankbar, ebenso dem Pflegepersonal für die mühevolle Pflege der beiden Patienten.

* Vom Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Tübingen, als Stipendiat der Sandoz-Stiftung an unserem Laboratorium für Eiweiss-Chemie.

CURRICULUM VITAE

Geboren am 20. September 1918 in Hilfikon (Aargau) absolvierte ich Gymnasium und eidg. Maturität an der Stiftsschule Einsiedeln im Jahre 1938. Nach vorklinischen Semestern in Freiburg wurden die klinischen Studien in Zürich und Wien im Herbst 1944 mit dem eidg. medizinischen Staatsexamen in Zürich abgeschlossen. Von 1945 bis 1951 arbeitete ich als Assistent und Oberarzt unter meinem verehrten Lehrer Dr. René Jeanneret in den Sanatorien Grand Hotel, Belvédère und Mont Blanc in Leysin. 1948 konnte ich 6 Monate als Stipendiat der Schweizerischen Vereinigung gegen die Tuberkulose am Forlanini-Institut in Rom verbringen. Vom Mai 1951 bis Juli 1952 arbeitete ich als Gastarzt an der Ludolf Krehl-Klinik (Medizinische Universitätsklinik) in Heidelberg unter der Leitung von Herrn Prof. R. Siebeck. Seit August 1952 bin ich als Volontärassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Zürich tätig.

